



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 5 : C07D 219/10, A61K 31/435 C07D 401/00, C07H 19/00 A61K 31/70		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 91/02725 (43) Date de publication internationale: 7 mars 1991 (07.03.91)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR90/00630</p> <p>(22) Date de dépôt international: 24 août 1990 (24.08.90)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 89/11283 25 août 1989 (25.08.89) FR</p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): SYNTHESES ET RECHERCHES [FR/FR]; La Croix de Berny, 10, avenue du Général-de-Gaulle, F-92160 Antony (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): NGUYEN, Dat, Xuong [FR/FR]; 93, rue Roger-Salengro, F-92160 Antony (FR). RAPIN, Jean, Robert [FR/FR]; 15, square Châtillon, F-75014 Paris (FR). PUEYO, Jacques [FR/FR]; 7, rue du Colonel-Oudot, F-75012 Paris (FR).</p>		<p>(74) Mandataire: PHELIP, Bruno; Cabinet Harlé & Phély, 21, rue de La Rochefoucauld, F-75009 Paris (FR).</p> <p>(81) Etats désignés: AT (brevet européen), BE (brevet européen), CA, CH (brevet européen), DE (brevet européen)*, DK (brevet européen), ES (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), IT (brevet européen), JP, LU (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), US.</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i></p>	

(54) Title: DERIVATIVES OF 5-AMINO-1,2,3,4 TETRAHYDRO-ACRIDINE AND APPLICATIONS AS DRUGS

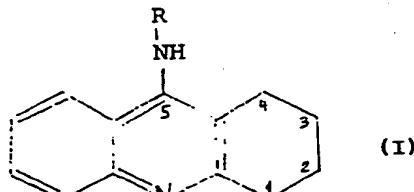
(54) Titre: DERIVES DE LA 5-AMINO-1,2,3,4-TETRAHYDRO-ACRIDINE ET APPLICATIONS COMME MEDICAMENTS

(57) Abstract

Chemical compounds derived from 5-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridine (THA) having the general formula (I) wherein R may represent a glycosyl group such as ascorbate, a substituted glycosyl group such as an inosinyle, adenosinyle or guanosinyle group, a thio-carbamyl group, an adamanyl group, an isatinyl group, an alpha-cetoglutaryl group, H₂Z group, wherein Z is a residu of a monoacid or a diacid in ionic form and non covalently bound to the molecule of the compound, said acid being optionally parachlorophenoxy-acete or pamoate or a hydrogen atom in which case the compound is present in the form of a complex comprising at least a THA molecule associated with at least one molecule selected amongst alpha-adamantane, alpha-amino-adamantane and a nucleoside. These molecules are intended to the treatment of AIDS, degenerative or atrophic diseases, particularly senile dementia of the Alzheimer type, multiple sclerosis or Duchesne myopathy. The ascorbate of THA may be given by parenteral or intraveinous administration.

(57) Abrégé

Composés chimiques dérivés de la 5-amino-1,2,3,4-tétrahydro-acridine (THA) répondant à la formule générale (I) dans laquelle R peut représenter un groupement glycosyle tel que de l'ascorbate, un groupe glycosyle substitué tel qu'un groupement inosinyle, adenosinyle ou guanosinyle, un groupement thio-carbamyle, un groupement adamanyl, un groupement isatinyle, un groupement alpha-cétoglutaryle, un groupement H₂Z, dans lequel Z représente un reste d'un monoacide ou d'un diacide, sous forme ionique et lié de manière non covalente à la molécule du composé, ledit acide pouvant être le parachlorophénoxy-acéate ou la pamoate ou un atome d'hydrogène auquel cas le composé est présent sous forme de complexe comprenant au moins une molécule de THA associée à au moins une molécule choisie parmi l'alpha-adamantane, l'alpha-amino-adamantane et un nucléoside. Ces molécules sont destinées au traitement du Sida, des maladies dégénératives ou atrophiques, en particulier des démences séniiles du type Alzheimer, la sclérose en plaques ou la myopathie de Duchesne. L'ascorbate de THA peut être administré par voie parentérale ou intraveineuse.



DESIGNATIONS DE "DE"

Jusqu'à nouvel avis, toute désignation de "DE" dans toute demande internationale dont la date de dépôt international est antérieure au 3 octobre 1990 a effet dans le territoire de la République fédérale d'Allemagne à l'exception du territoire de l'ancienne République démocratique allemande.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	ES	Espagne	MC	Monaco
AU	Australie	FI	Finlande	MG	Madagascar
BB	Barbade	FR	France	ML	Mali
BE	Belgique	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BF	Burkina Fasso	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BG	Bulgarie	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BJ	Bénin	HU	Hongrie	NO	Norvège
BR	Brésil	IT	Italie	PL	Pologne
CA	Canada	JP	Japon	RO	Roumanie
CF	République Centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	LJ	Liechtenstein	SN	Sénégal
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
DE	Allemagne	LU	Luxembourg	TD	Tchad
DK	Danemark			TG	Togo
				US	Etats-Unis d'Amérique

-1-

Dérivés de la 5-amino-1,2,3,4-tétrahydro-acridine et applications comme médicaments.

L'invention a pour objet des dérivés de la 5-amino 1,2,3,4-tétrahydroacridine et les applications de ces substances comme médicaments.

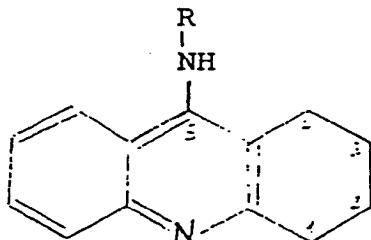
La molécule de THA, ainsi que des procédés d'obtention de cette molécule, sont déjà décrits dans la littérature. On trouve notamment la référence de ce produit dans le Merck index n° 89 07, 10ème édition (juillet 1983), sous la dénomination Tacrine. En fonction de la nomenclature adoptée pour l'écriture de la formule chimique, la THA peut être également dénommée 9-amino 1,2,3,4-tétrahydroacridine.

On sait déjà que cette molécule peut être utilisée, outre ses applications d'anticholinestérase et de stimulant respiratoire, dans le traitement de différentes formes de la dégénérescence, en particulier contre la maladie d'Alzheimer qui provoque de graves désordres mentaux chez certains vieillards. Cependant, jusqu'à récemment, le traitement par la THA présentait des inconvénients très importants dûs notamment à la toxicité de certaines impuretés présentes dans les préparations de THA disponibles.

On connaît d'autre part des dérivés N-substitués de la THA, en particulier les sels de para-chlorophénoxyacétate de THA et de para-bromophénoxyacétate de THA qui sont utilisés dans le traitement d'états pathologiques directement ou indirectement produits par une anoxie cérébrale (Brevet Spécial de Médicament FR-M-3.860).

L'objet de la présente invention est de fournir des dérivés de la THA ayant d'une part une faible toxicité et d'autre part une activité biologique et une spécificité augmentées par comparaison avec la THA non substituée, notamment en ce qui concerne son activité virulicide.

L'invention a donc pour objet des composés chimiques dérivés de la 5-amino 1,2,3,4-tétrahydroacridine (THA) répondant à la formule générale :



dans laquelle :

R représente

- 5 - un groupement glycosyle éventuellement substitué par une base purine,
- un groupement thio-carbamyle, auquel cas ledit groupement est commun à deux molécules de THA qui lui sont liées par le groupement -NH en position 5,
- 10 - un groupement adamantyle éventuellement substitué,
- un groupement isatinyle,
- un groupement alpha cétoglutaryle,
- un groupement H₂Z, dans lequel Z représente un reste d'un monoacide ou d'un diacide, sous forme ionique et
- 15 lié de manière non covalente à la molécule du composé,
- un atome d'hydrogène, auquel cas le composé est présent sous forme de complexe comprenant au moins une molécule de THA associée à au moins une molécule choisie parmi l'alpha-adamantane, l'alpha-amino adamantane et un nucléoside tel que l'adénosine, la guanosine ou l'inosine.-

Ces composés peuvent se présenter sous forme de mélanges racémiques ou sous forme de stéréoisomères.

Les composés pour lesquels R est différent de H₂Z peuvent aussi se présenter sous forme de sels pharmaceutiquement acceptables.

Si R représente un groupement glycosyle, ledit groupement peut être un groupement ascorbyle. Il est à noter que l'ascorbate de THA est hydrosoluble, ce qui permet son injection intra-musculaire (i.m.), intra-veineuse (i.v.) ou sous-cutanée (s.c.) ou sa perfusion.

Si R représente un groupement glycosyle substitué,

ledit groupement peut être un groupement inosinyle, adénosinyle ou guanidosinyle, éventuellement substitué.

Si R représente un groupement thio-carbamyle, ledit composé peut être une di(tétrahydro 1,2,3,4-acrydinal-5) thio urée.

Si R représente un groupement adamantanyle, ledit groupement peut être un groupement alpha-adamantanyle ou alpha-amino-adamantanyle.

Si R représente un groupement H₂Z, ledit composé peut être sous forme d'un sel de pamoate de THA.

Selon l'invention, on peut associer à la THA des molécules ayant une activité pharmacologique connue, par exemple virulicide, de manière à potentialiser les effets de la THA ou à faciliter son application comme médicament, en particulier les modalités pratiques de son administration.

Ces composés peuvent être obtenus par des méthodes de préparation connues par l'homme du métier, notamment par dissolution simultanée de la THA et d'un autre réactif dans un solvant ou par pulvérisation simultanée de la THA et d'un autre réactif dans un mortier.

L'invention a d'autre part pour objet des médicaments contenant au moins un de ces composés ou un sel de para-chlorophenoxyacétate de THA, en particulier des médicaments pour le traitement des maladies dégénératives ou atrophiques, telles que le Sida, les démences séniles de type Alzheimers, la sclérose en plaques ou la myopathie de Duchenne.

La présente invention a encore pour objet une composition pharmaceutique contenant une quantité efficace d'au moins un des composés ou d'un sel de para-chlorophenoxyacétate de THA précédemment décrits, en association avec un ou plusieurs diluants ou adjutants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

De telles compositions sont particulièrement destinées au traitement de maladies dégénératives ou atrophi-

ques, en particulier de type Alzheimer, la sclérose en plaques, la myopathie de Duchesne ainsi que le Sida. De manière préférentielle, cette composition est présentée en vue de l'administration orale, parentérale ou intra-veineuse.

5 L'invention est de plus relative à un procédé de traitement de maladies dégénératives ou atrophiques, en particulier des démences séniles de type Alzheimer, de la sclérose en plaques, de la myopathie de Duchesne et du Sida par administration d'au moins un des composés précédemment 10 décrits ou d'un sel de para-chloro-phénoxyacétate de THA.

Les voies d'administration de tels composés sont celles usuelles pour ces types de traitements, en particulier par voie orale, parentérale, ou intraveineuse.

15 L'invention sera encore illustrée sans être aucunement limitée par la description qui suit et notamment par les Figures suivantes :

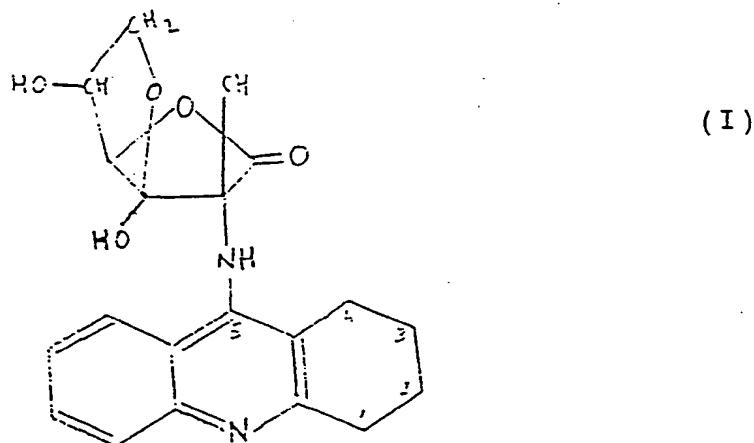
Les Figures 1 et 20 représentant respectivement les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) de l'ascorbate de THA et du composé final de l'Exemple 11.

20 Les Figures 2, 4, 7, 9, 10, 11, 13, 15, 17 et 19 représentant les spectres Infrarouges (IR) des composés décrits dans les exemples 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 et 11.

25 Les Figures 3, 5, 6, 8, 12, 14, 16 et 18 représentant les spectres Ultraviolets (UV) obtenus sur un spectro-photomètre BECKMANN-D64 des composés décrits dans les exemples 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10.

Exemple 1 - Préparation et caractérisation de l'ascorbate de THA (C₁₉ H₂₂ N₂ O₆)

30 L'ascorbate de THA peut être représenté par la formule développée (I) :



On dissout 2 g de THA base dans 20 ml d'éthanol à 50 % en volume, et on tiédit la solution ainsi obenue au bain-marie pendant 10 minutes de manière à dissoudre la THA ; le pH de cette solution est alors d'environ 10.

5 Simultanément, on dissout 1,80 g d'acide ascorbique dans 10 ml d'une solution d'éthanol à 50 % en volume (pH de la solution 2 à 3).

10 On mélange ensuite les deux solutions et on obtient un pH final compris entre 5 et 7. On observe deux effets caractéristiques, d'une part un effet d'exothermie, le mélange des deux solutions dégageant de la chaleur, et d'autre part un effet de bathochromie, les deux constituants étant incolores et le produit final étant jaune ou jaunâtre. L'excès de solvant est chassé au bain-marie sous vide jusqu'à 15 siccité.

On obtient alors une poudre microcristalline de couleur jaune clair soluble dans l'eau, dans les alcools et dans les glycols, et présentant un point de fusion en tube capillaire de 174°C.

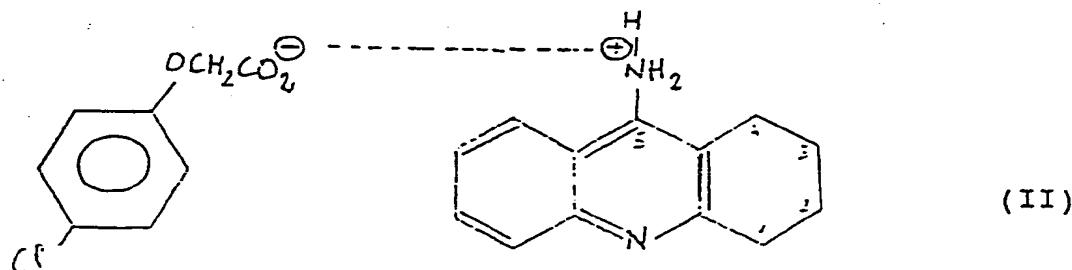
L'analyse élémentaire du produit obtenu est la suivante :

		mesure 1	mesure 2	calculé
5	Carbone (%)	59,26	58,96	80,96
	Hydrogène (%)	5,74	5,73	5,92
10	Azote (%)	7,19	7,19	7,48
	Oxygène (%)	-	-	25,64

Le spectre RMN du produit dans D₂O représenté sur la 15 Figure 1 est obtenu sur VARIAN-60 en dissolvant 10 mg d'ascorbate de THA dans 1 ml d'eau lourde. Son spectre infrarouge est représenté sur la Figure 2 et son spectre UV est représenté sur la Figure 3. Il montre des bandes caractéristiques à environ 215 nm, 245 nm et 320 nm.

20 Exemple 2 - Préparation et caractérisation du parachlorophénoxyacétate de THA (C₂₁H₂₁N₁O₃Cl₁)

Le parachlorophénoxy acétate de THA peut être représenté par la formule développée (II)



On dissout 1 g de THA base fraîchement préparée dans 25 25 ml d'alcool éthylique absolu en tiédissant légèrement ; le pH de la solution est alors de 10. Simultanément, on dissout

0,94 g d'acide parachloro-phénoxyacétique dans 10 ml d'éthanol absolu (pH de la solution 4).

Sous agitation magnétique, on mélange les deux solutions précédemment obtenues et après une réaction exothermique et bathochrome, le pH est environ de 7.

On laisse une nuit et on chasse l'excès d'éthanol au bain-marie sous vide jusqu'à siccité.

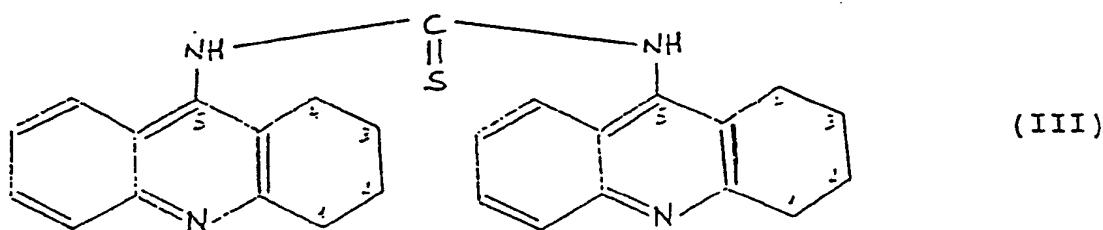
On obtient alors une masse visqueuse jaune qui cristallise lentement. Le composé se présente sous la forme de fins cristaux incolores, solubles dans les alcools et les glycols, et ayant un point de fusion de 68°C. L'analyse centésimale donne les résultats suivants :

Carbone %	65,54
Hydrogène %	5,50
Azote %	7,29
Chlore %	9,22

Le spectre infrarouge du composé final est représenté sur la Figure 4 et le spectre UV sur la Figure 5, mettant en évidence 4 pics caractéristiques à 282 nm, 252 nm, 248 nm et 206 nm.

Exemple 3 - Préparation et caractérisation de la di(tétrahydro 1,2,3,4 acridinyl-5) thio-urée ($C_{27} H_{26} N_4 S$)

La di(tétrahydro-1,2,3,4 acridinyl-5) thio urée peut être représentée par la formule développée (III)



On ajoute à froid 4 g de THA base dans 50 ml d'éthanol absolu, dans un récipient de 150 ml muni d'un réfrigérant, d'une agitation magnétique, et pouvant être chauffé au bain-marie. On tiédit légèrement la solution pour 5 dissoudre toute la THA. On refroidit et on introduit 5 ml de sulfure de carbone.

On agite alors à l'aide de l'agitation magnétique et on chauffe doucement pendant 2 heures. On chasse l'excès de solvant au bain-marie sous vide et on obtient une pâte 10 visqueuse jaune qui recristallise dans une solution hydroalcoolique.

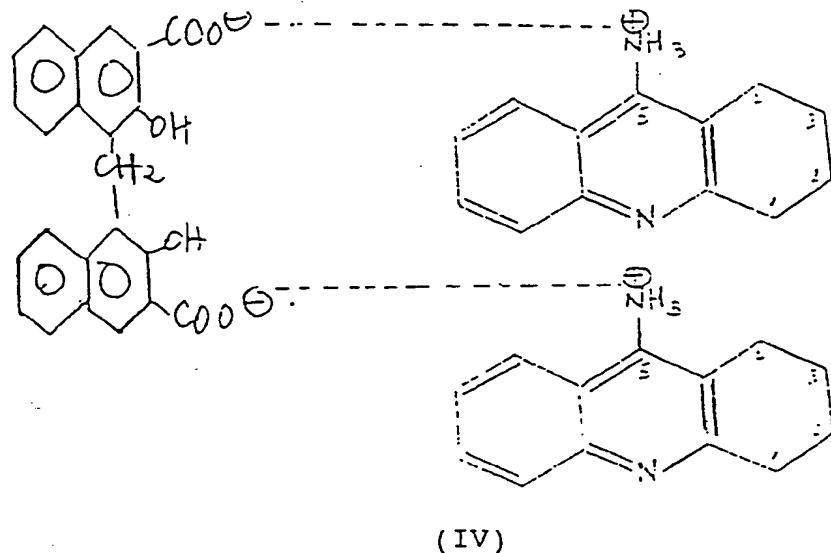
Le produit obtenu se présente sous la forme d'une poudre microcristalline jaune ayant un point de fusion de 268°C.

15 L'analyse centésimale du produit est la suivante :
Carbone % 74,03
Hydrogène % 5,98
Azote % 12,79
Chlore % 7,32

20 Le spectre UV est représenté sur la Figure 6 et l'on remarque 4 pics caractéristiques à 215 nm, 241,5 nm, 324,5 nm et 336,5 nm.

Exemple 4 - Préparation et caractérisation du pamoate de THA ($C_{36} H_{30} N_2 O_6$)

25 Le pamoate de THA peut être représentée par la formule (IV) développée suivante :



On dissout 2 g d'acide pamoïque dans 20 ml d'une solution aqueuse de pyridine à 50 % (pH = 5).

On dissout simultanément 2 g de THA base fraîchement obtenue dans 20 ml d'une solution aqueuse de pyridine à 5 50 % ; le pH final est d'environ 10.

On mélange sous agitation magnétique les deux solutions et après une réaction exothermique on obtient un pH d'environ 6 à 8.

On concentre ensuite au bain-marie sous vide, à 10 l'aide d'une pompe à eau, jusqu'à siccité.

Le produit obtenu se présente sous la forme de fins cristaux incolores solubles dans les alcools et les glycols et ayant un point de fusion de 256°C. L'analyse centésimale donne les résultats suivants :

10

Carbone % 73,70

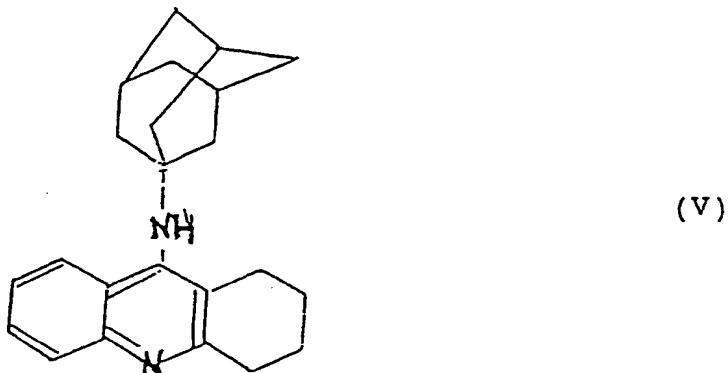
Hydrogène % 5,15

Azote % 4,77

Le spectre infrarouge du composé est représenté sur
5 la Figure 7 et son spectre UV sur la Figure 8, mettant en
évidence 5 pics caractéristiques à 209 nm, 238 nm, 289 nm,
302 nm et 318 nm.

Exemple 5 - Préparation et caractérisation du N(alpha-adamantanyl) THA ($C_{23} H_{28} N_2$)

10 Le N(alpha-adamantanyl) THA a la formule développée
suivante :



On dissout 1,08 g de alpha-bromo-adamantane (PM = 215) dans 20 ml d'alcool éthylique absolu.

15 On dissout séparément 1 g de THA base dans 25 ml d'alcool éthylique absolu.

On mélange les deux solutions précédemment obtenues sous agitation magnétique ; on observe un changement de pH et une réaction exothermique. On laisse la réaction se dérouler pendant 30 mn sous agitation puis on chasse l'excès d'alcool au bain-marie sous vide jusqu'à siccité. On obtient avec un rendement de 95 % environ un produit sous forme d'une poudre microcristalline incolore, insoluble dans l'eau, soluble dans les alcools, les glycols et dans l'acétone et présentant un point de fusion de 108°C.

L'analyse centésimale donne les résultats suivants :

Carbone % 66,88

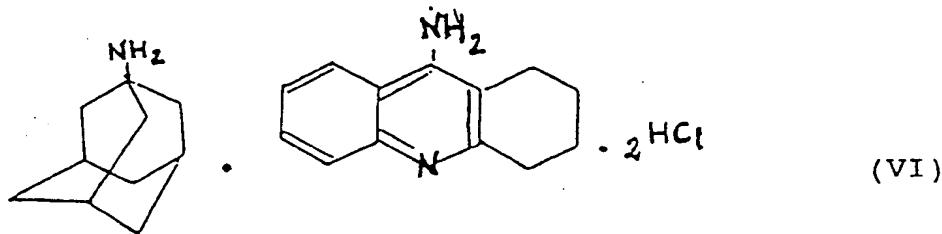
Hydrogène % 7,08

Azote % 6,78

Le spectre infrarouge de ce composé est représenté sur la Figure 9.

Exemple 6 - Préparation et caractérisation de la N alpha-amino adamantanyl THA ($C_{23} H_{31} N_3$)

La N alpha-amino adamantanyl THA peut être représentée par la formule développée suivante :



Dans un mortier d'une capacité de 100 ml, on introduit à froid 1,18 g de chlorhydrate de THA que l'on pulvérise finement, puis par petites fractions, on introduit 0,94 g de chlorhydrate d'alpha-amino adamantane. Après mélange de ces deux poudres, on continue à pulvériser pendant encore 15 minutes à froid.

Le produit obtenu se présente sous la forme de fins cristaux incolores solubles dans les alcools, les glycols et

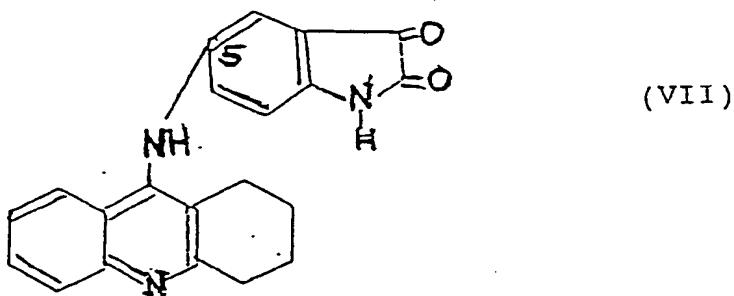
dans l'eau et ayant un point de fusion de 250°C. L'analyse centésimale donne les résultats suivants :

	Carbone %	65,25
5	Hydrogène %	7,87
	Azote %	9,94

Le spectre infrarouge du produit obtenu est représenté sur la Figure 10.

Exemple 7 - Préparation et caractérisation de la N(isatinyl-5) THA ($C_{21} H_{17} N_3 O_2$)

10 La N(isatinyl-5) THA peut être représentée par la formule développée suivante :



Dans un mortier d'une capacité de 100 ml, on introduit 1 g de THA fraîchement obtenue, finement pulvérisée, puis par petites fractions, 1,13 g de bromo-5 isatine. 15 On maintient la pulvérisation manuelle pendant 15 minutes de manière à obtenir une poudre fine microcristalline de couleur rouge vermillon. Le produit obtenu possède un point de fusion de 140°C, est insoluble dans l'eau mais est soluble dans les alcools, les glycols et dans l'acétone.

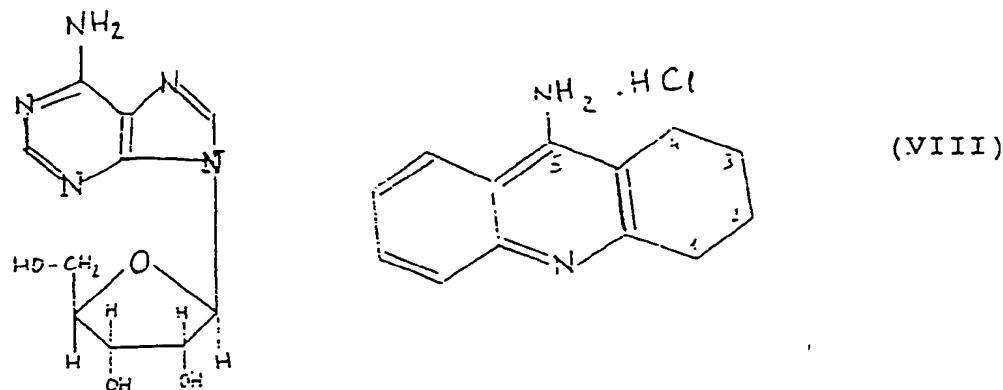
20 L'analyse centésimale donne les résultats suivants :

Carbone %	59,48
Hydrogène %	4,8
Azote %	9,91

25 Le spectre infrarouge de ce composé est représenté sur la Figure 11, et son spectre UV est représenté sur la Figure 12 sur laquelle on peut noter 5 pics caractéristiques à 215,5 nm, 243,5 nm, 314,5 nm, 319,5 nm et 320,5 nm.

Exemple 8 - Préparation et caractérisation de l'adénosinyl THA ($C_{23} H_7 N_7 O_4$)

L'adénosinyl THA peut être représentée par la formule développée suivante :



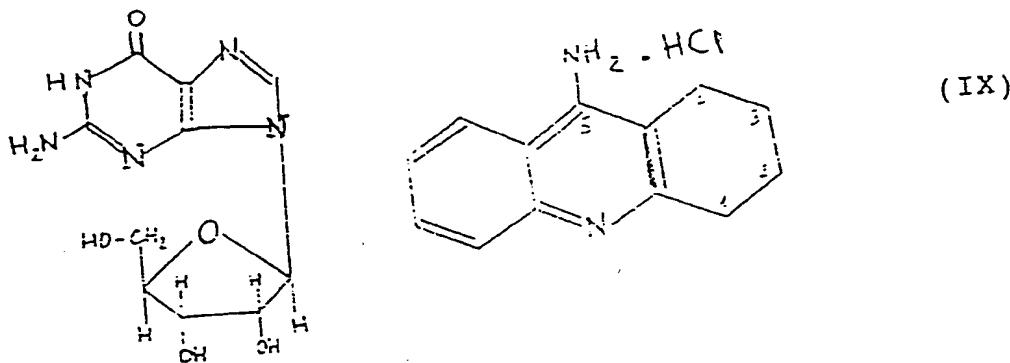
On pulvérise dans les mêmes conditions que dans les exemples 6 et 7 en une poudre microcristalline très fine, 1,35 g d'adénosine base et 1,18 g de chlorhydrate de THA hydraté. Le produit obtenu se présente sous la forme de fins cristaux incolores solubles dans les alcools, les glycols dans l'eau et ayant un point de fusion de 203°C.

L'analyse centésimale de ce composé donne les résultats suivants :

Carbone %	55,07
Hydrogène %	5,62
Azote %	19,55

Le composé obtenu présente un spectre infrarouge représenté sur la Figure 13, et un spectre UV représenté sur la Figure 14 sur laquelle on remarquera des pics caractéristiques à 212,5 nm, 243,5 nm et 318,5 nm.

Exemple 9 - Préparation de la guanosinyl THA (C₂₃ H₂₇ N₇ O₅)
La guanosinyl THA peut être représentée par la formule développée suivante :



Le mode opératoire est similaire à celui décrit dans
5 les exemples 5 et 6. On pulvérise finement au mortier 1,42 g
de guanosine base et 1,18 g de THA chlorhydraté.

Le produit obtenu se présente sous la forme de fins
cristaux incolores solubles dans les alcools, les glycols
dans l'eau et ayant un point de fusion de 208°C.

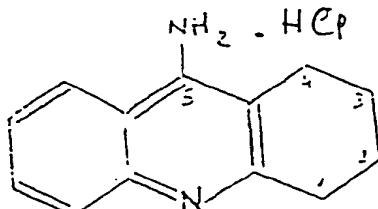
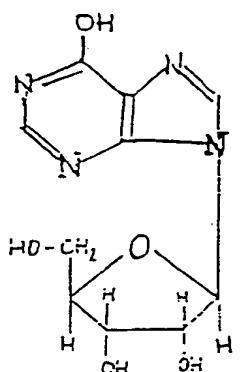
10 L'analyse centésimale donne les résultats suivants :

Carbone %	53,38
Hydrogène %	5,45
Azote %	18,95

15 Le spectre infrarouge du composé obtenu est repré-
senté sur la Figure 15 et le spectre UV est représenté sur la
Figure 16 sur laquelle on remarquera des pics caractéris-
tiques à 207 nm, 240,5 nm, 315 nm et 317 nm.

Exemple 10 - Préparation et caractérisation de l'inosinyl
THA (C₂₃ H₂₆ N₆ O₅)

20 L'inosinyl THA peut être représentée par la formule
développée suivante :



(X)

Le mode opératoire est similaire à celui décrit dans les exemples 5 et 6, à savoir que l'on réduit en une fine poudre, à froid dans un mortier, successivement 1,18 g de THA chlorhydratée puis progressivement par petites portions 1,35 g d'inosine base en prolongeant la pulvérisation pendant 15 minutes. Le produit obtenu se présente sous la forme de fins cristaux incolores solubles dans les alcools, les glycols, dans l'eau et ayant un point de fusion de 216°C.

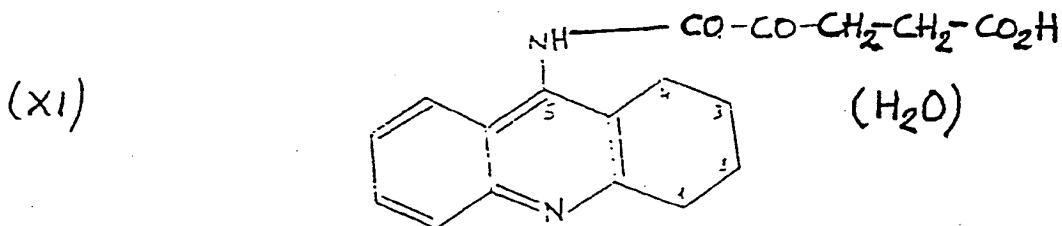
L'analyse centésimale donne les résultats suivants :

10	Carbone %	54,98
	Hydrogène %	5,41
	Azote %	16,72

Le spectre infrarouge du composé obtenu est représenté sur la Figure 17 et son spectre UV est représenté sur 15 la Figure 18 sur laquelle on remarque des pics caractéristiques à 213,5 nm, 243,5 nm et 319,5 nm.

Exemple 11 - Préparation et caractérisation de l'alpha-cétoglutarate de THA ($C_{18}H_{20}N_2O_5$)

L'alpha-cétoglutarate de THA peut être représenté 20 par la formule suivante :



Le mode de préparation est similaire au mode de préparation du composé de l'Exemple 2, l'acide parachlorophenoxyacétique étant remplacé par l'acide alpha-cétoglutarique et le mélange de ce composé avec la THA étant progressivement neutralisé.

On obtient après chasse de l'excès d'éthanol, une masse visqueuse blanche.

Le composé final se présente sous la forme d'une poudre microcristalline ou de fins cristaux incolores ayant un point de fusion de 122°C. Le spectre UV montre les bandes caractéristiques de la THA. Le spectre infrarouge du composé final est représenté sur la Figure 19 et son spectre de Résonance Magnétique Nucléaire est représenté sur la Figure 20.

15 Exemple 12 - Activité biologique de l'ascorbate de THA

a) Etude comparative de la toxicité aiguë de l'ascorbate de THA et du chlorhydrate de THA

Des lots de souris Swiss reçoivent par voie intraperitoneale (i.p.) une solution d'ascorbate de THA et de chlorhydrate de THA à des concentrations de 20, 30, 40, 50 et 60 mg/kg exprimées en base.

A des doses de 50 et 60 mg/kg, la mortalité est totale dans l'heure qui suit l'administration des deux substances. Les symptômes prémortels sont identiques, aussi bien avec la THA qu'avec l'ascorbate de THA et correspondent à une hyperactivité cholinergique : tremblements, convulsions, hypersensibilité réflexe aux chocs et aux bruits, sudation et salivation intenses. Les animaux meurent en

hypertonie musculaire, avec la présence post-mortem de myoclonie.

Les DL calculées sont de 37 mg pour le chlorhydrate de THA (mortalité totale à 50 mg et survie totale à 20 mg/kg) 5 et de 26 mg pour l'ascorbate de THA.

La toxicité aiguë de l'ascorbate est donc plus importante que celle du chlorhydrate pris à doses équimoléculaires, rapportée à la base. Dans les deux cas, la mortalité est observée dans les deux heures qui suivent l'administration i.p. de la substance. 10

Classiquement, chez l'homme, la dose thérapeutique de la THA est de 100 à 200 mg par 24 heures per os, soit 1,6 à 3,2 mg/kg, ce qui correspond au 1/12ème environ de la DL 50 (i.p.) chez la souris. En conservant le même rapport, la posologie serait de 1 à 2 mg/kg pour l'ascorbate de THA par jour chez l'homme, soit 70 à 140 mg par 24 h. 15

b) Etude comparée de l'hépatotoxicité de l'ascorbate de THA et du chlorhydrate de THA

- PRINCIPE

20 Chez le rat normal, aucune hépatotoxicité n'est constatée après administration de THA purissime.

Complémentairement, et aux fins de comparaison, on provoque chez le rat une cirrhose par injection répétée de tétrachlorure de carbone afin d'étudier sur ce modèle les effets de la THA sous forme de chlorhydrate ou d'ascorbate. 25

- PROTOCOLE EXPERIMENTAL

30 rats longs Evans (Janvier) d'un poids compris entre 450 et 550 g, d'un âge de 5 à 6 mois, sont mis en stabulation pendant 1 mois dans l'animalerie (température, degré d'humidité, ventilation contrôlés) et sont répartis en trois lots de 10 par tirage au sort.

Tous les animaux reçoivent alors par voie orale pendant quatre jours, à raison d'une administration par jour (entre 11 h et 11 h 30), 1,25 mg/kg de tétrachlorure de carbone mélangé à parties égales à de l'huile d'olive. 35

Les troisième et quatrième jours, les animaux reçoivent par voie intrapéritonéale après la 3ème administration de tétrachlorure (1/2 h après) et 4 fois (12 h, 20 h, 8 h, 16 h) :

- 5 - soit du soluté physiologique [1 ml/kg (10 rats)]
- soit du soluté de chlorhydrate de THA (2 mg/kg/ml) correspondant à 1,57 mg de THA sous forme de base (10 rats)
- soit de l'ascorbat de THA (2 mg/kg/ml) correspondant à 1,06 mg de THA (10 rats)

Une heure après la dernière administration intrapéritonéale, les animaux sont examinés pour l'établissement d'un score neurologique, puis sacrifiés (après pesée). Un échantillon de sang est prélevé, pour l'étude des enzymes hépathiques, sur de l'héparine, et le plasma, rapidement séparé après centrifugation, est conservé à 0°C jusqu'au lendemain.

Le foie est observé macroscopiquement, et fixé dans du milieu de Bouin et du formol calcique pour l'étude microscopique ultérieure.

- RESULTATS

1 - Etude de l'évolution du poids des rats

Trois rats sont morts lors de l'injection du tétrachlorure de carbone à J1, J2 et J3.

25 Dans le tableau I sont rassemblés les poids moyens des rats avant traitement et à la fin des traitements (en g):

Tableau I : Evolution du poids des rats

		Témoin (8 rats)	Chlorhydrate de THA (9 rats)	Ascorbate de THA (9 rats)
30	Avant			
	traitement	495 ± 10	487 ± 10	491 ± 12
	A la fin des			
	traitements	464 ± 10	454 ± 12*	453 ± 13
35	* P≤0,05 -	Comparaison par le test de Student entre avant et après traitement.		

La seule différence observée entre les trois groupes est due à l'hépatotoxicité par le tétrachlorure qui se traduit par une perte de poids de l'ordre de 6 à 8 %.

2 - Etude de l'aspect macroscopique du foie

5 Après administration de tétrachlorure, une stéatose avec cytolyse se développe progressivement. Au quatrième jour, l'aspect est caractéristique chez les animaux témoins :

10 - une couleur ocre-rosée presque rousse,
 - des granulations punctiformes sur l'ensemble
 des lobes,
 - parfois des hématomes hémorragiques.

Il ne s'agit pas d'une cirrhose de type alcoolique, mais plutôt d'une hépatite de type graisseux.

15 Le traitement par l'ascorbate ou le chlorhydrate de THA ne modifie pas profondément l'aspect macroscopique du foie.

3 - Etude du comportement et de l'activité neurologique du rat

20 Pour chaque rat, les réflexes suivants ont été étudiés avec la cotation ci-dessous :

- réflexe cornéen	normal 0	
	absent 1	pour chaque œil
- réponse auriculaire	normal 0	
	absent 1	pour chaque oreille
25 - réflexe d'agrippement	normal 1	
	absent 0	pour chaque patte antérieure
- réaction de placement	normal 2	
	une seule patte 1	
30	absent 0	
- perte d'appui	normal 1	
	absent 0	pour chacune des quatre pattes
35 - réflexe de redressement sur le dos	normal 1	
	absent 0	

20

	chute	tombe sur les quatres pattes 1
	plan incliné	tombe sur le côté 0 retourne en moins de 15 secondes 2
5		de 15 à 30 s 1
		plus de 30 s 0
	barre horizontale	1 - 0
10	- réflexe de flexion	normal 1 absent 0
	- mobilité spontanée	normal 2 amoindrie 1 absente 0

Le score normal (somme des cotations) est de 24 chez
 15 le rat jeune indemne de toute pathologie.

Le Tableau II rassemble les résultats donnés avec la tétrachlorure de carbone et les différents traitements.

Tableau II : Score neurologique

- Rat tétrachlorure seul

20 (8 rats) - 18 ± 1

- Rat tétrachlorure + THA

(9 rats) - 18 ± 1

- Rat tétrachlorure + ascorbate de THA

(9 rats) - 18 ± 1

25 Aucune différence n'est observée entre les différents traitements sur le score global, cependant, il existe une différence concernant la mobilité des rats qui est quantifiée par le nombre de rayons lumineux franchis par minute dans un optovarimètre (Optovarimex).

30 Tableau III : Mobilité spontanée des rats dans un optovarimètre

Mobilité des rats (nombre de rayons/min)

- Rat tétrachlorure seul

(8 rats) 224 ± 15

35 - Rat tétrachlorure + THA

(9 rats) ** 140 ± 16

- Rat tétrachlorure + ascorbate de THA

(9 rats) 229 ± 10

** p<0,01 - Comparaison avec les animaux traités par le seul tétrachlorure de carbone.

La THA entraîne une diminution très importante de l'activité motrice spontanée, les rats restent prostrés dans la cage. L'ascorbate de THA n'a pas cette action sans doute en raison de l'action psychostimulante de l'ascorbate.

4 - Résultats biologiques sur le plasma

Les enzymes suivantes ont été mesurées :

ASAT (Aspartate amino transférase) normale 0.28 UI/l

ALAT (Alanine amino transférase) normale 0.44 UI/l

P.OH (Phosphatase alcaline) normale 0.69 UI/l
15 GT (Glutamine transférase) normale 0.43 UI/l

Dans le Tableau IV sont rassemblés des résultats biologiques.

Tableau IV : Résultat du bilan enzymatique hépatique

		ASAT	ALAT	P.OH	8 GT
20	- tétrachlorure seul (8 rats)	224±15	761±212	135±10	6±2
	- tétrachlorure + THA (9 rats)	1591±400**	1914±471	146±10	3±1
25	- tétrachlorure + ascorbat de THA (9 rats)	680±99	814±144	161±18	4±1

* p≤0,05 - ** p≤0,01

L'injection de tétrachlorure entraîne une augmentation des transaminases ASAT et ALAT ainsi que de la phosphatase alcaline (P.OH). À l'inverse, la GT n'est pas élevée, contrairement à ce qui est observé dans le cas de cirrhose alcoolique. Le modèle concerne donc l'activité et la lyse des cellules hépatiques. Les résultats des essais ci-dessus montrent clairement que l'ascorbat de THA est moins毒ique que la THA sur des cellules hépatiques déjà altérées *in vivo*.

c) Etude préliminaire sur le traitement de patients atteints du Sida par l'ascorbate de THA

L'ascorbate de THA obtenu à partir de THA purissime a une très faible hépatotoxicité.

5 L'activité sur le domaine cholinergique de la THA a été démontrée chez l'animal et chez l'homme. La THA inhibe la cholinestérase et augmente les transferts de choline au niveau des terminaisons nerveuses.

10 Il en est de même pour l'ascorbate de THA dont l'action est plus importante sur les rétro-virus. Sa forme galénique hydrosoluble permet les perfusions et les injections intra-veineuses en milieu hospitalier.

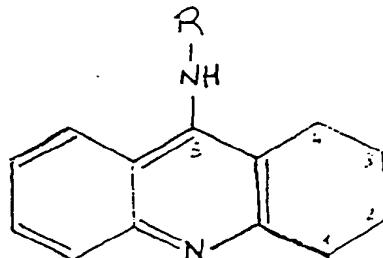
15 Appliqué sur 20 patients atteints du virus HIV 1, (l'un des virus responsables du SIDA) l'ascorbate de THA a donné de très bons résultats :

- accroissement du nombre des lymphocytes CD 4 des patients dans des proportions significatives;
- diminution des Antigènes p 24,
- régression des maladies opportunistes.

20 On n'a constaté aucune hépatotoxicité sur les malades traités. L'ascorbate de THA est aussi actif que le THA pour le traitement du SIDA, à des doses plus faibles que la THA base et il peut être administré en perfusion grâce à sa solubilité dans l'eau, ce qui présente un gros avantage. Ainsi qu'on l'a mentionné précédemment, la posologie est de 25 70 à 140 mg par 24 h.

REVENDICATIONS

1. Composés chimiques dérivés de la 5-amino 1,2,3,4-tétrahydroacridine (THA) répondant à la formule générale :



dans laquelle :

5 R représente

- un groupement glycosyle éventuellement substitué par une base purine,

10 - un groupement thio-carbamyle, auquel cas ledit groupement est commun à deux molécules de THA qui lui sont liées par le groupement -NH en position 5,

- un groupement adamantyle éventuellement substitué,

- un groupement isatinyle,

- un groupement alpha-cétoglutaryle,

- un groupement H₂Z, dans lequel Z représente un

15 reste d'un monoacide ou d'un diacide, sous forme ionique et lié de manière non covalente à la molécule du composé,

20 - un atome d'hydrogène, auquel cas le composé est présent sous forme de complexe comprenant au moins une molécule de THA associée à au moins une molécule choisie parmi l'alpha-adamantane, l'alpha-amino adamantane et un nucléoside tel que l'adénosine, la guanosine ou l'inosine.

25 2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R est différent de H₂Z, et en ce que lesdits composés se présentent sous forme de sels pharmaceutiquement acceptables.

3. Composés selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisés en ce qu'ils se présentent sous forme de mélanges racémiques ou sous forme de stéréoisomères.

4. Composés selon l'une quelconque des revendica-

tions 1 à 3, caractérisés en ce que R est un groupement ascorbyle.

5. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que R est un groupement inosinyle, adénosinyle ou guanidosinyle, éventuellement substitué.

10. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que R est un groupement thiocarbamyle, ledit composé étant une di(tétrahydro 1, 2, 3, 4-acridinyl-5) thio urée.

15. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que R est un groupement alpha-adamantanyle.

20. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que R est un groupement alpha-amino-adamantanyle.

25. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que R représente le groupement H₂Z, ledit composé étant sous forme d'un sel de pamoate.

10. Médicaments contenant au moins un des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 9

11. Médicaments contenant au moins le sel de p-chlorophénoxyacétate de THA.

25. Médicaments selon l'une des revendications 10 et 11, pour le traitement des maladies dégénératives ou atrophiques, en particulier les démences séniles de type Alzheimer, la sclérose en plaques, la myopathie de Duchesne et le Sida.

30. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient une quantité efficace de sel de p-chlorophénoxyacétate de THA ou d'au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

35. Composition selon la revendication 13, caractérisée en ce qu'elle est destinée au traitement du Sida, des

maladies dégénératives ou atrophiques, en particulier les démences séniles de type Alzheimer, la sclérose en plaques, la myopathie de Duchesne et autres.

15. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 13 ou 14, présentée en vue de l'administration orale, parentérale ou intraveineuse.

16. Procédé de traitement de maladies dégénératives ou atrophiques, en particulier des démences séniles de type Alzheimer, de la sclérose en plaques, de la myopathie de Duchesne et du Sida par administration d'au moins un des composés selon l'une des revendications 1 à 10 ou d'un sel de p-chlorophénoxyacétate de THA.

1/20

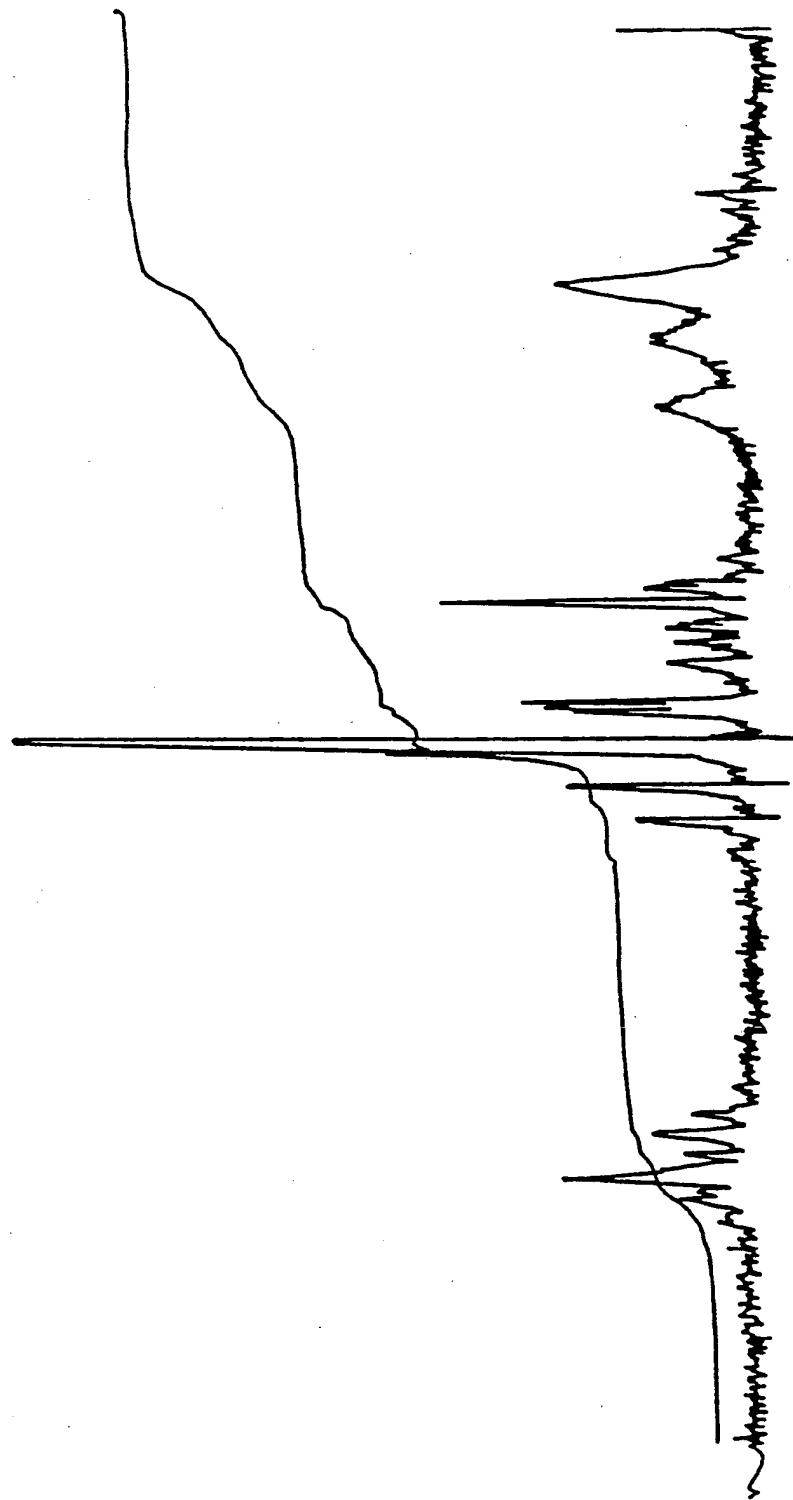


FIG.1

2 / 20

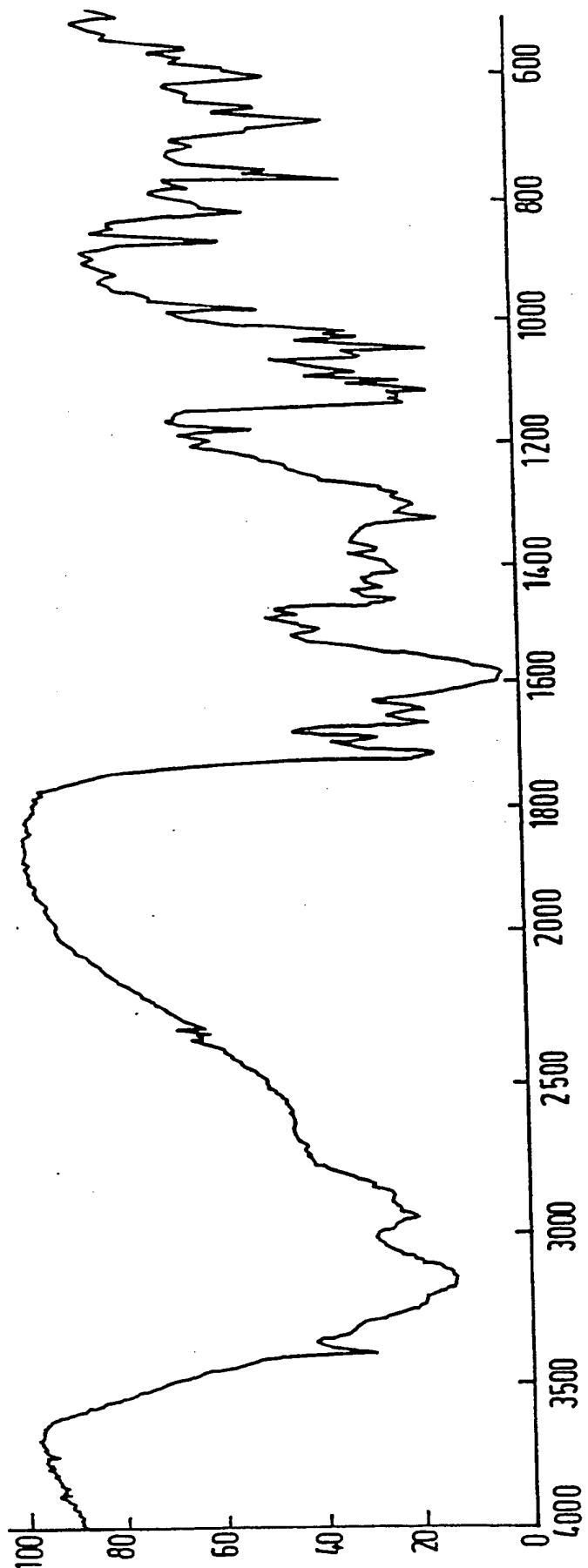


FIG. 2

3/20

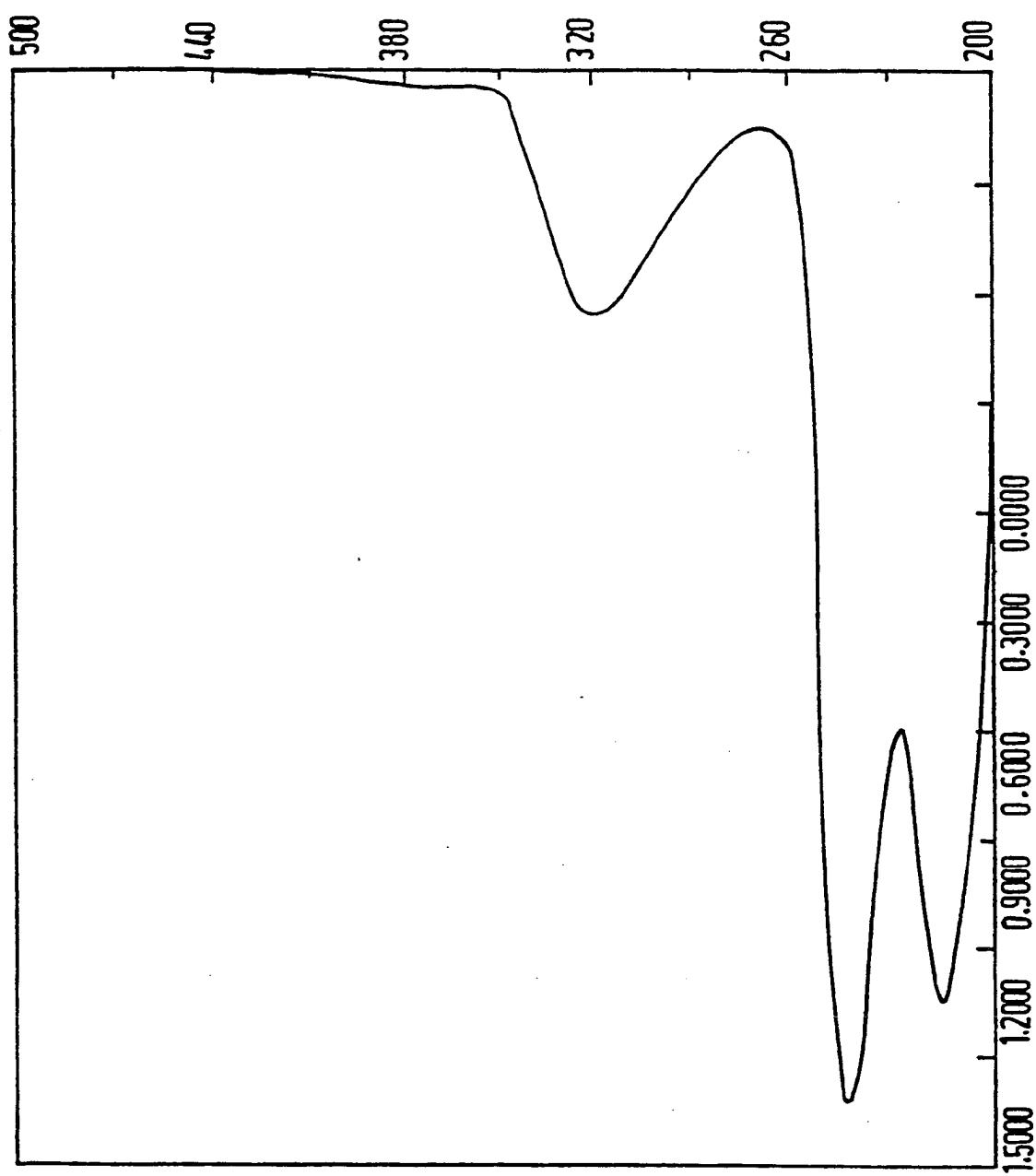


FIG. 3

4/20

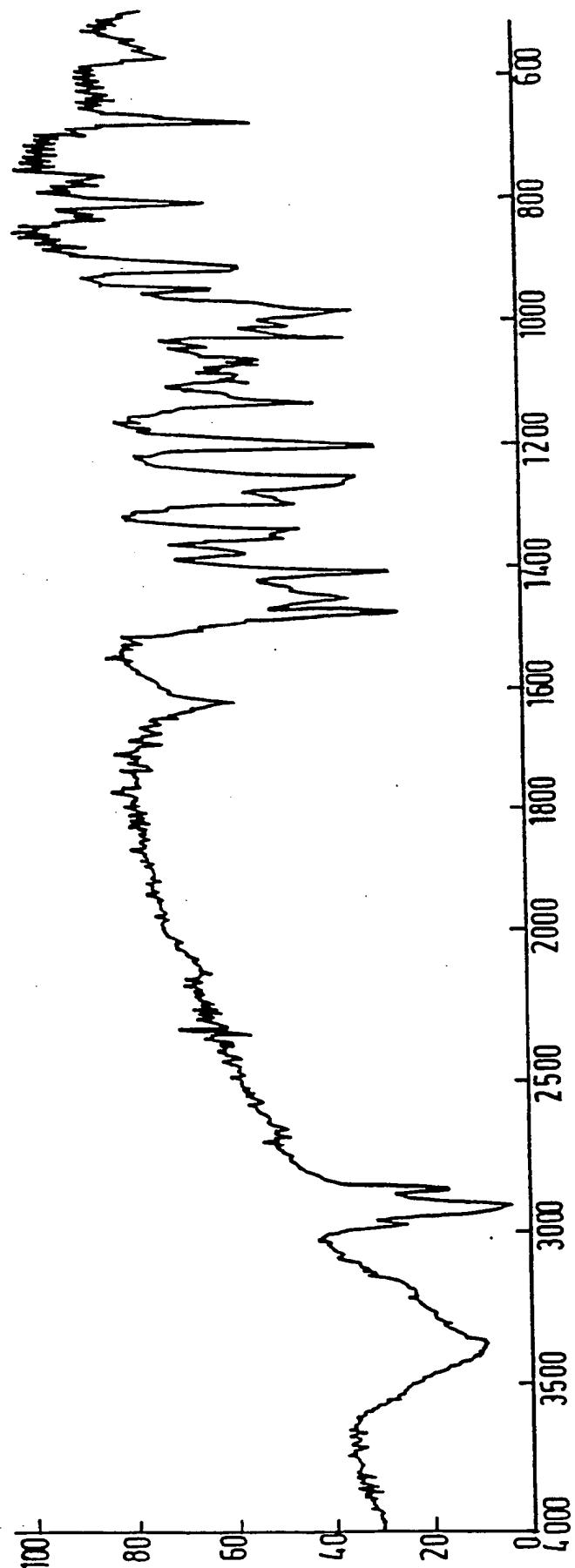


FIG. 4

5/20

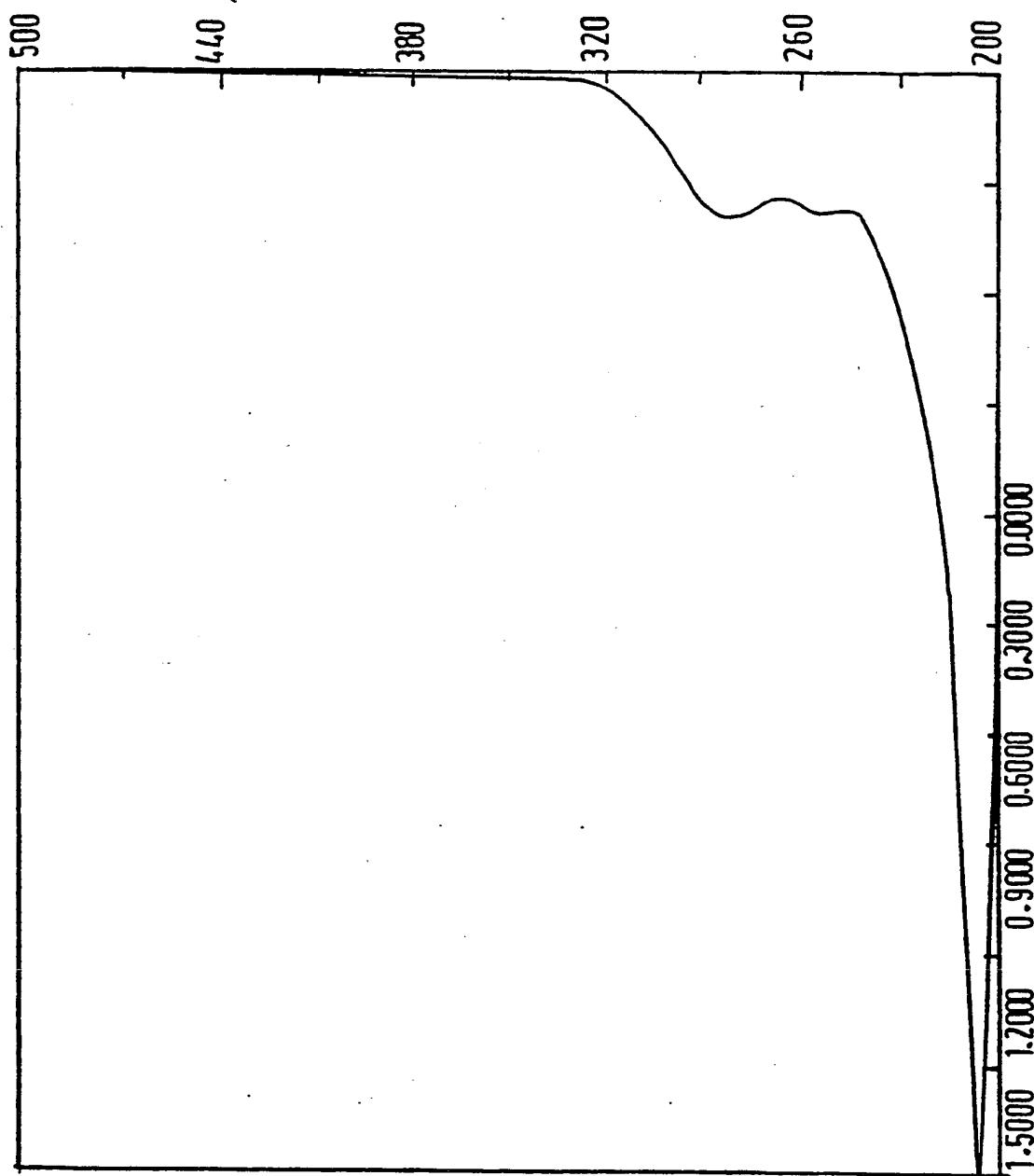


FIG. 5

6 / 20

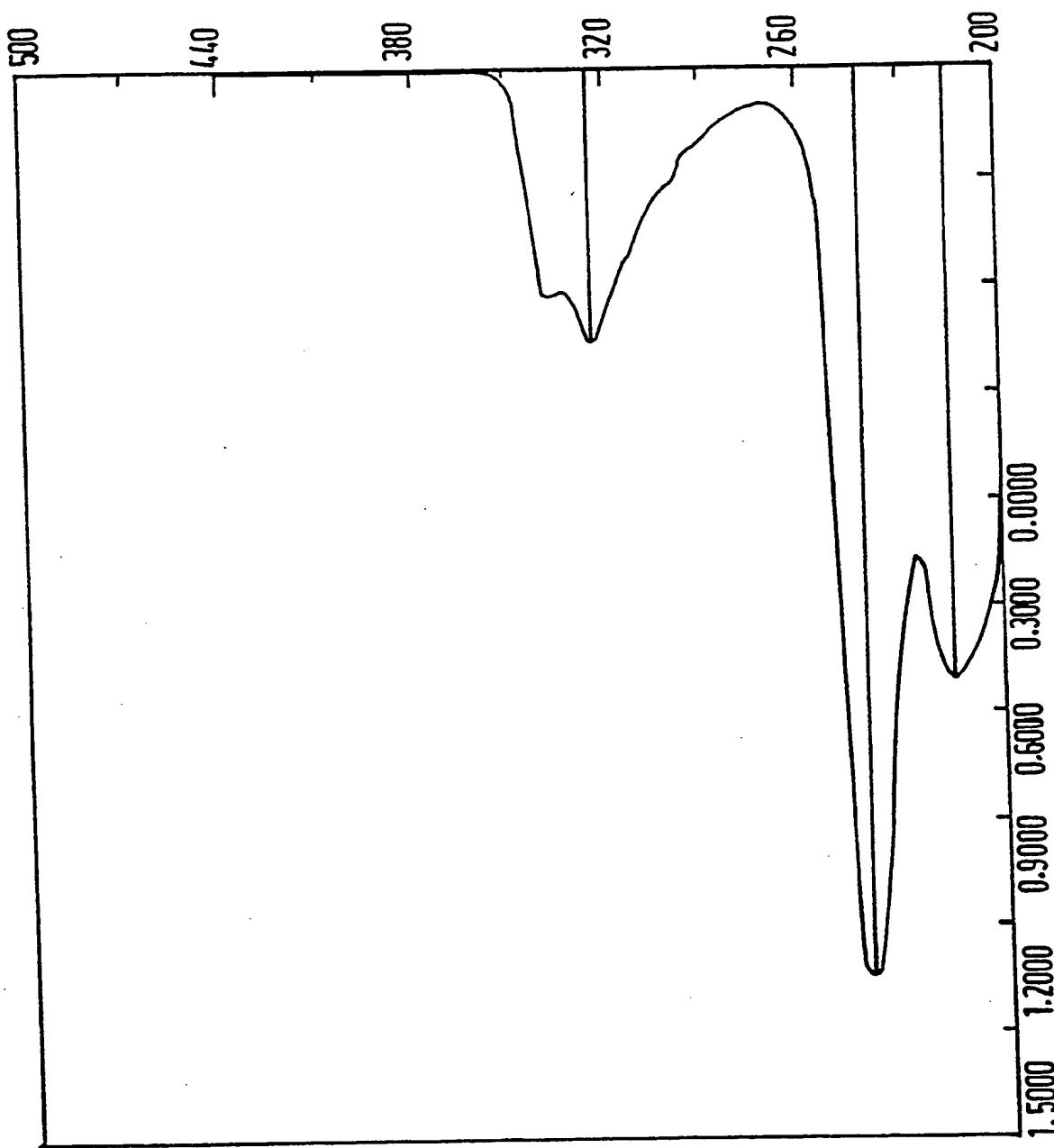


FIG. 6

7/20

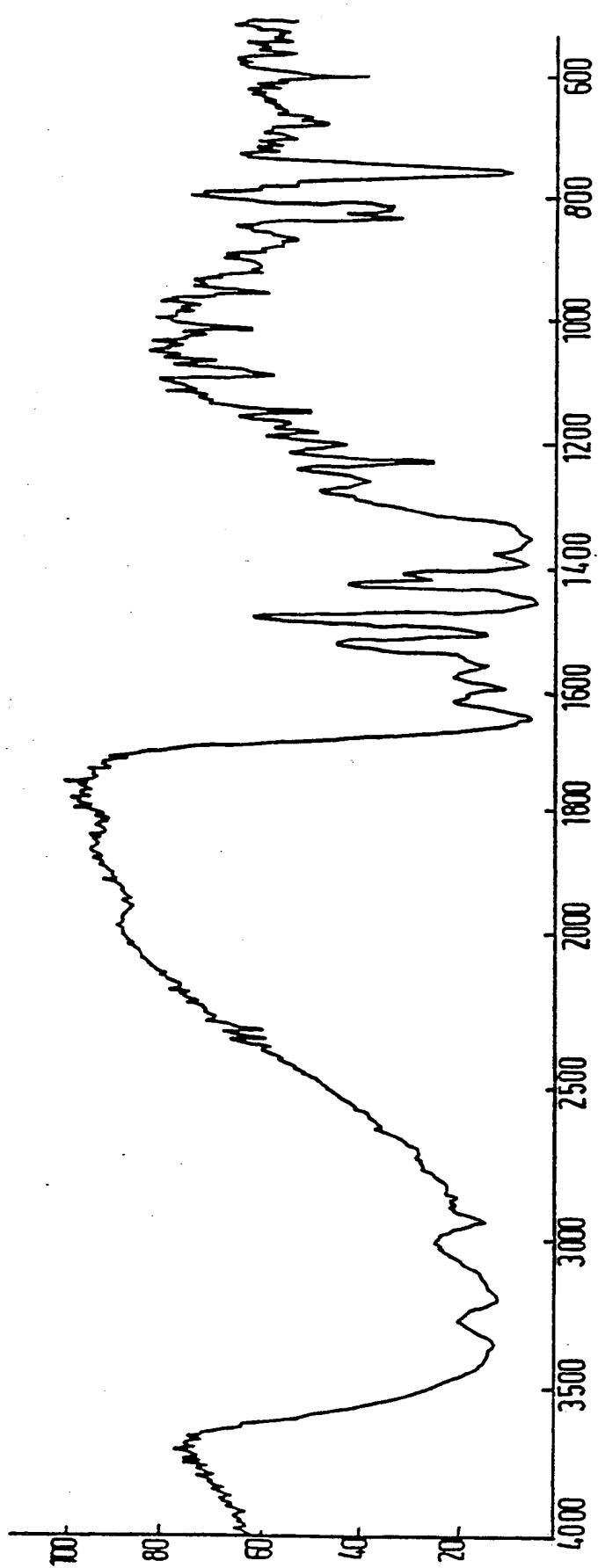


FIG. 7

8 / 20

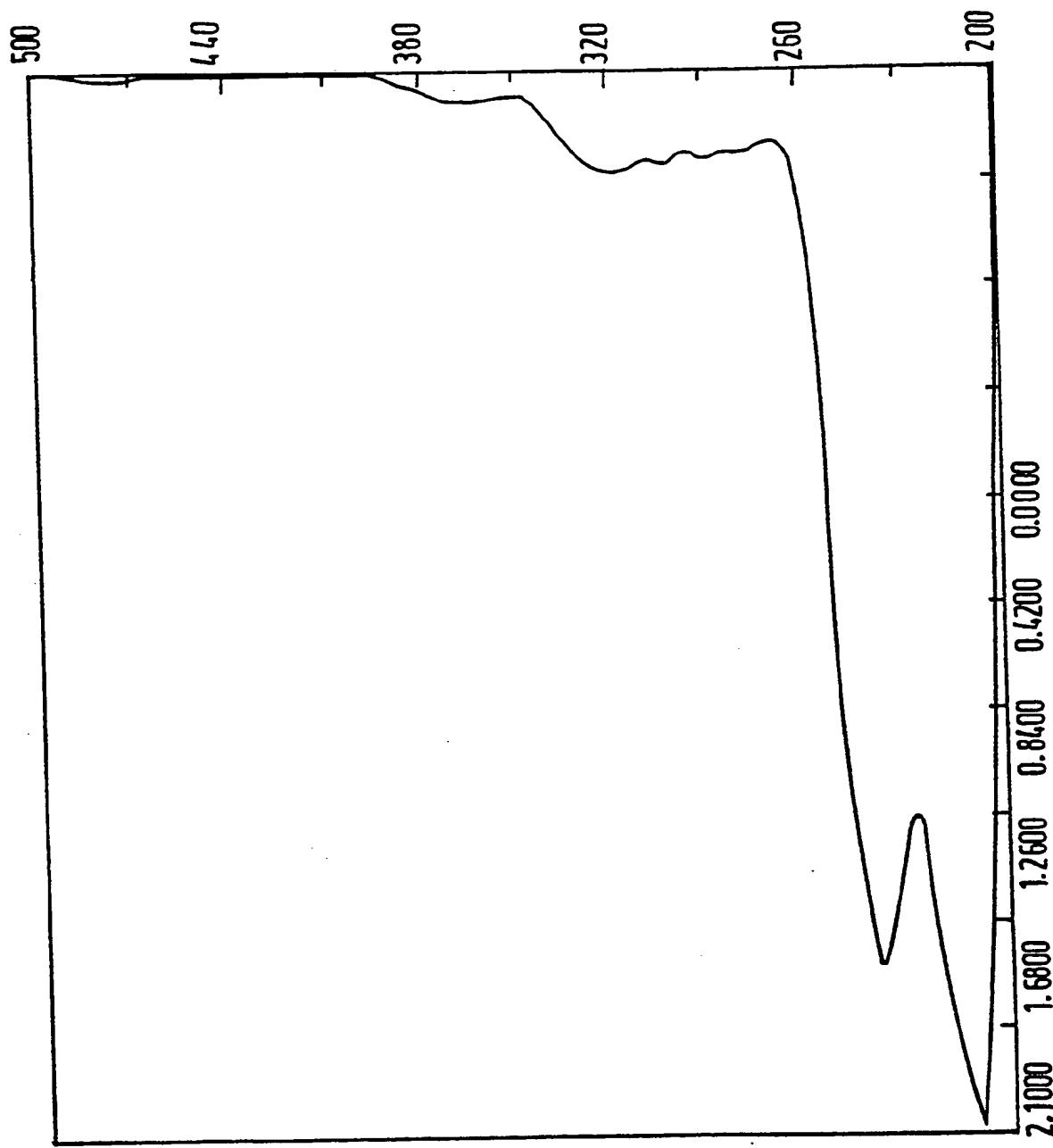


FIG. 8

9/20

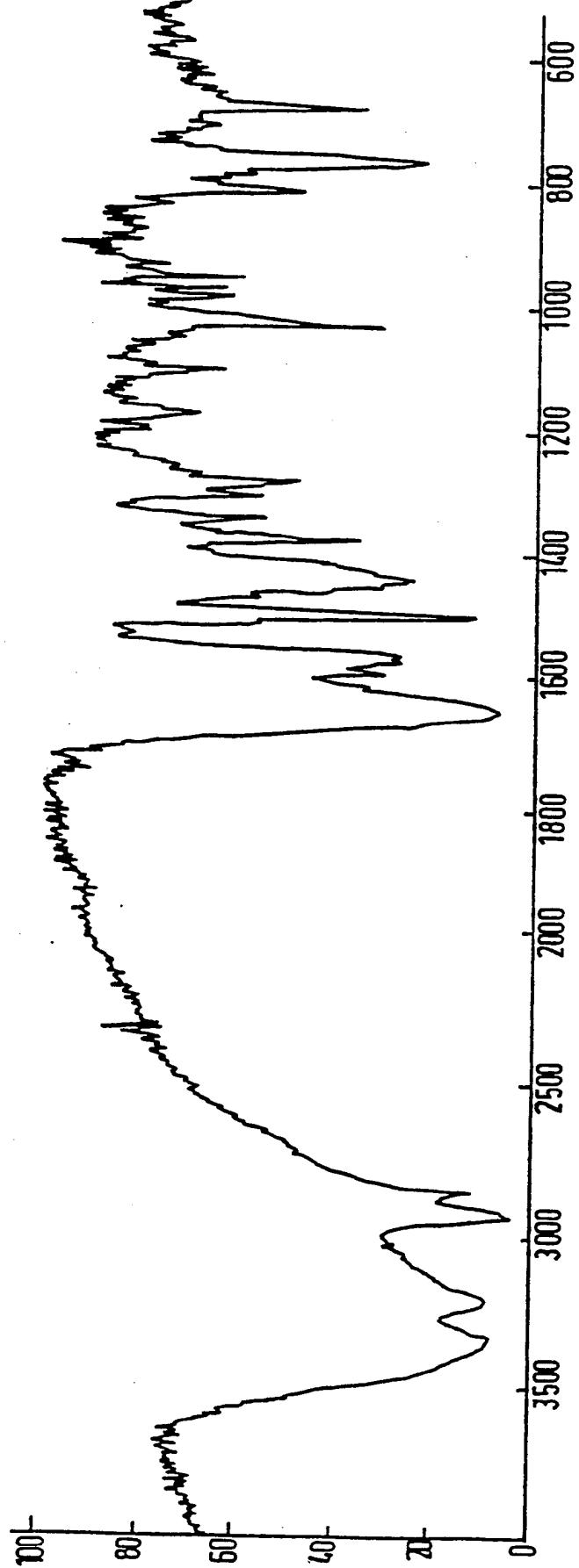
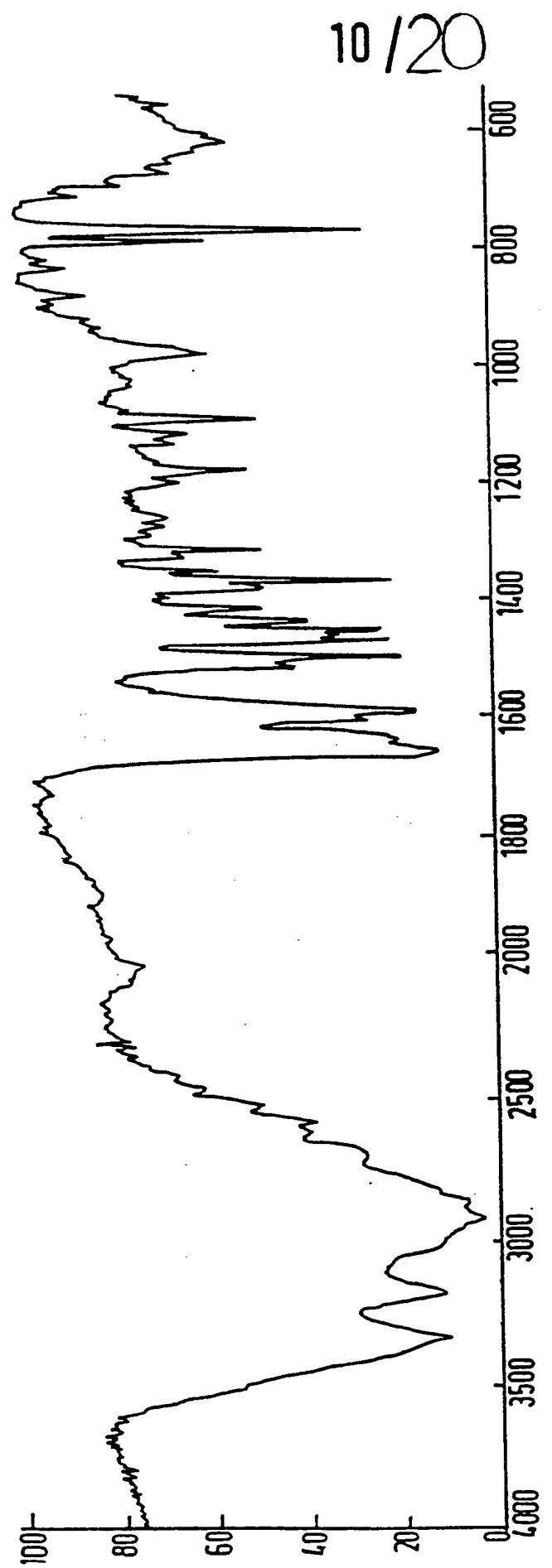


FIG. 9



11/20

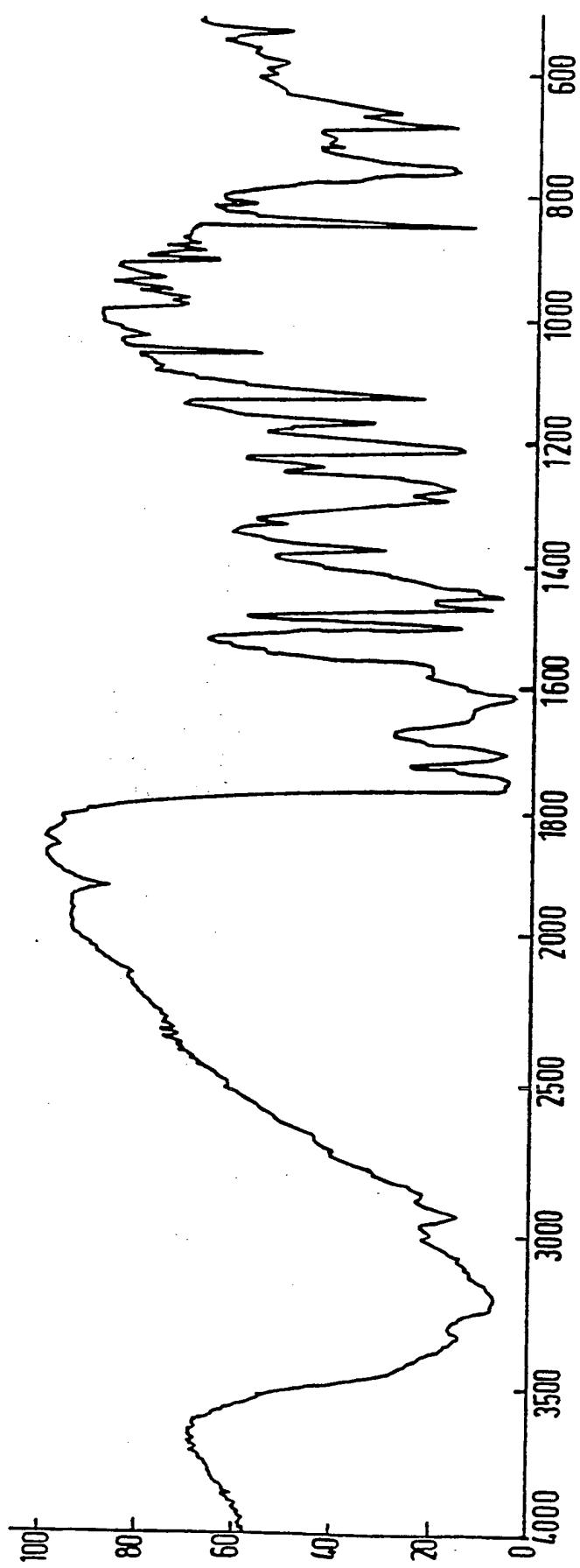


FIG. 11

12 / 20

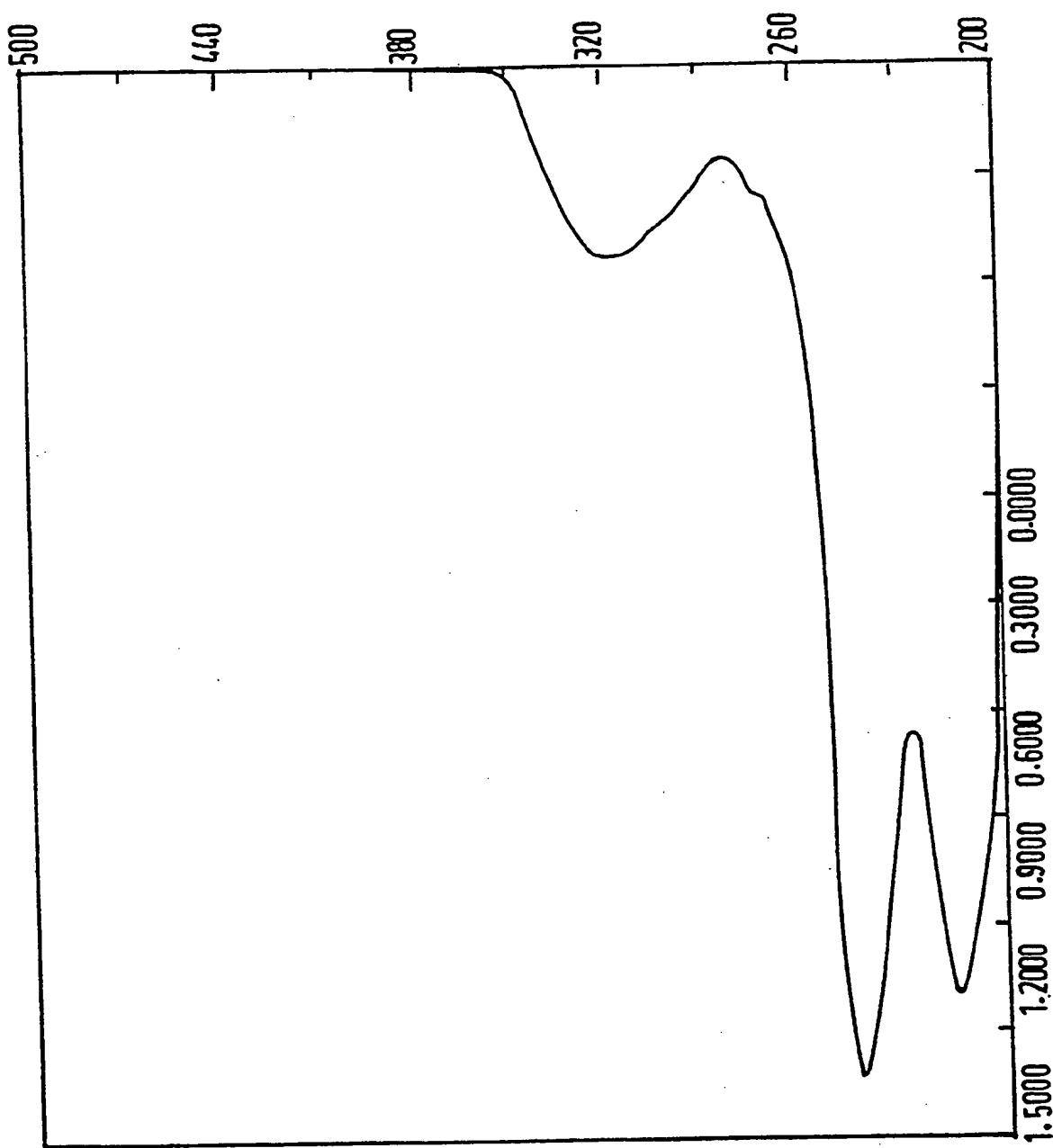
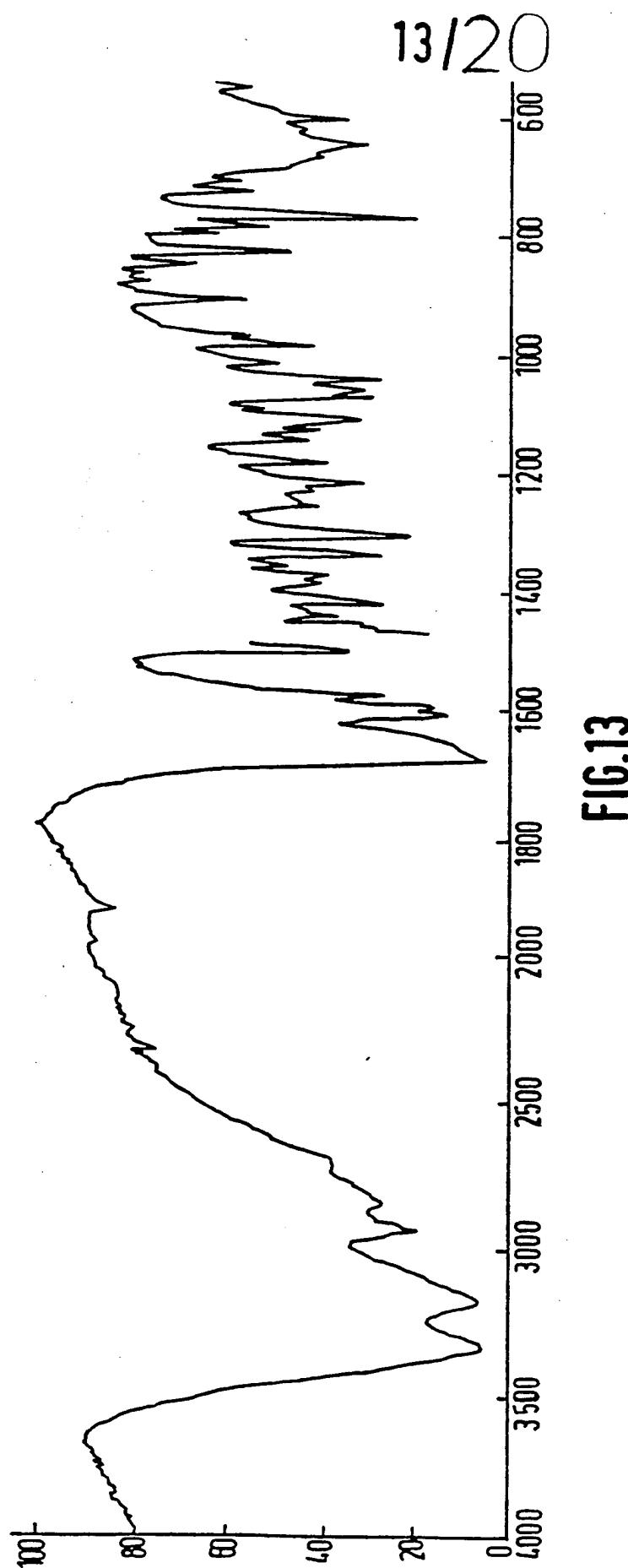


FIG.12



14/20

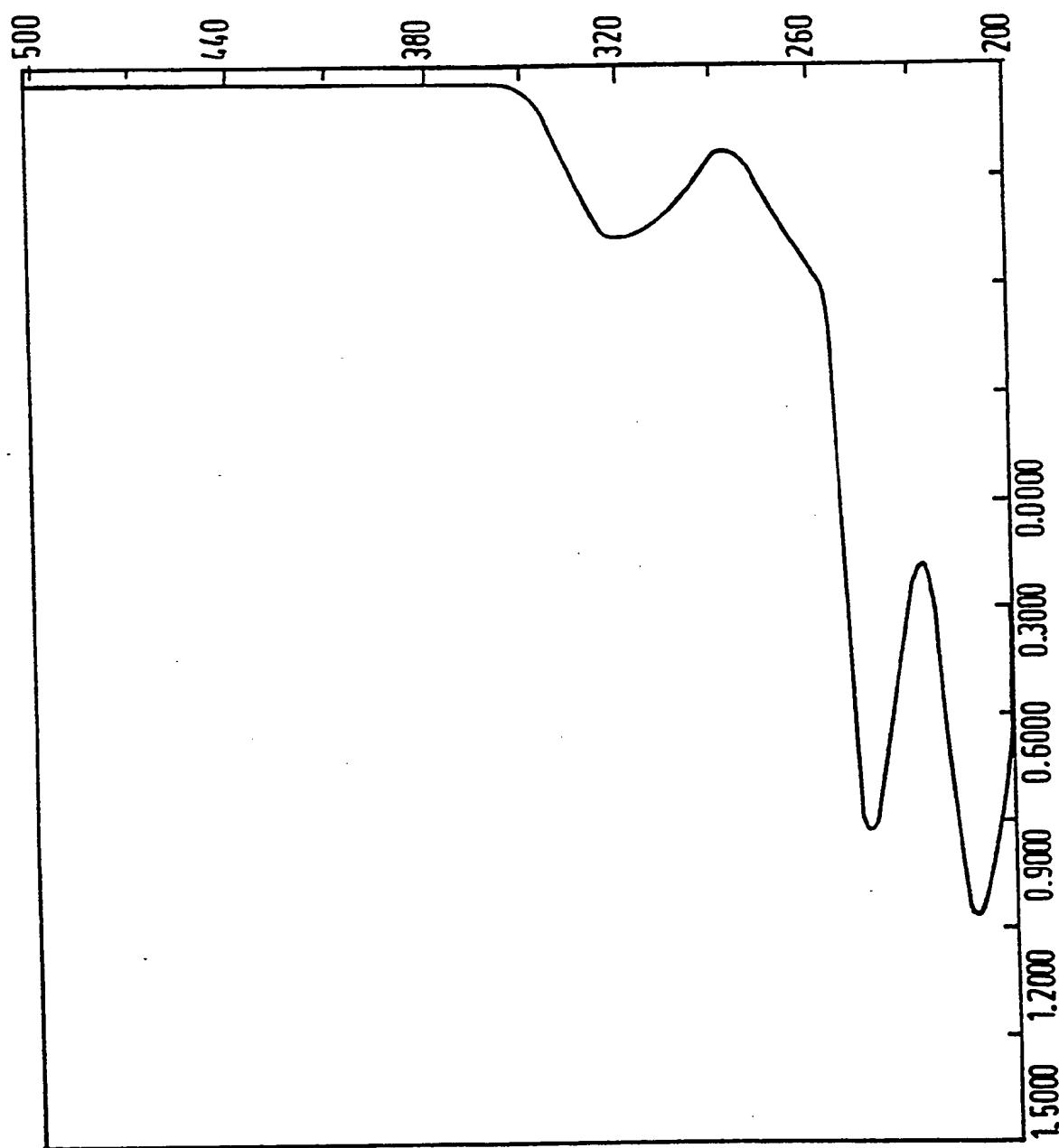
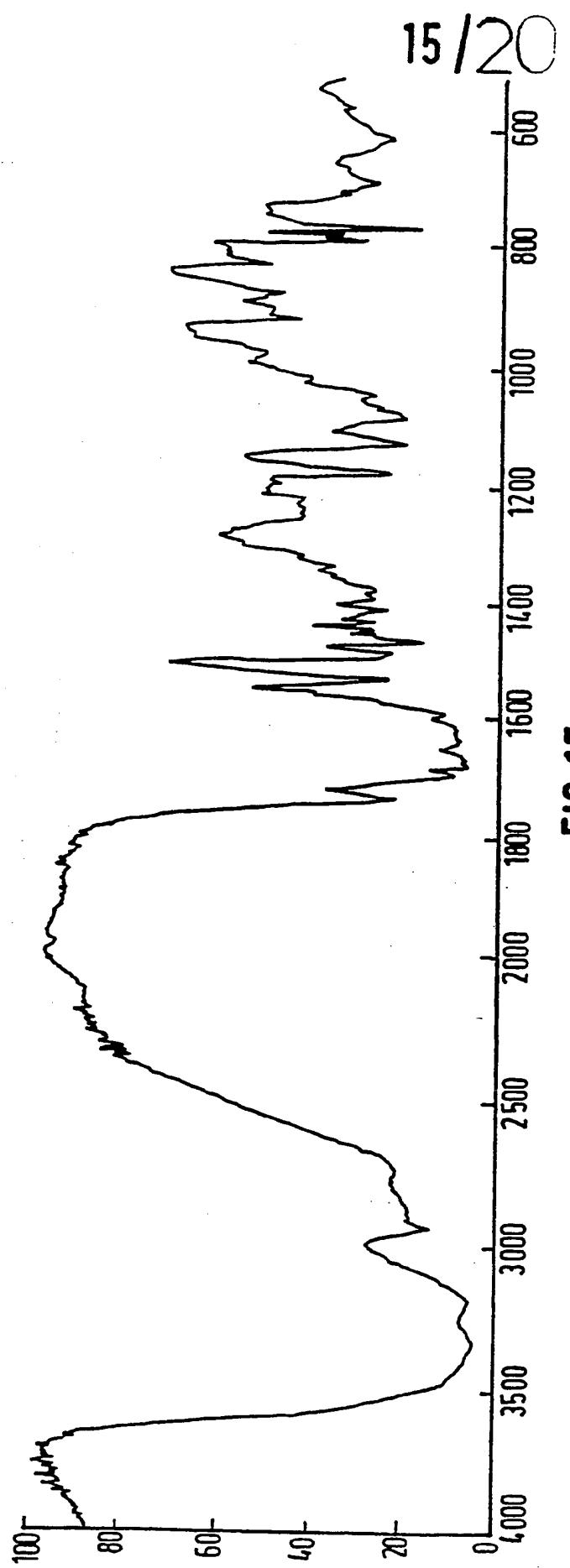


FIG. 14



16/20

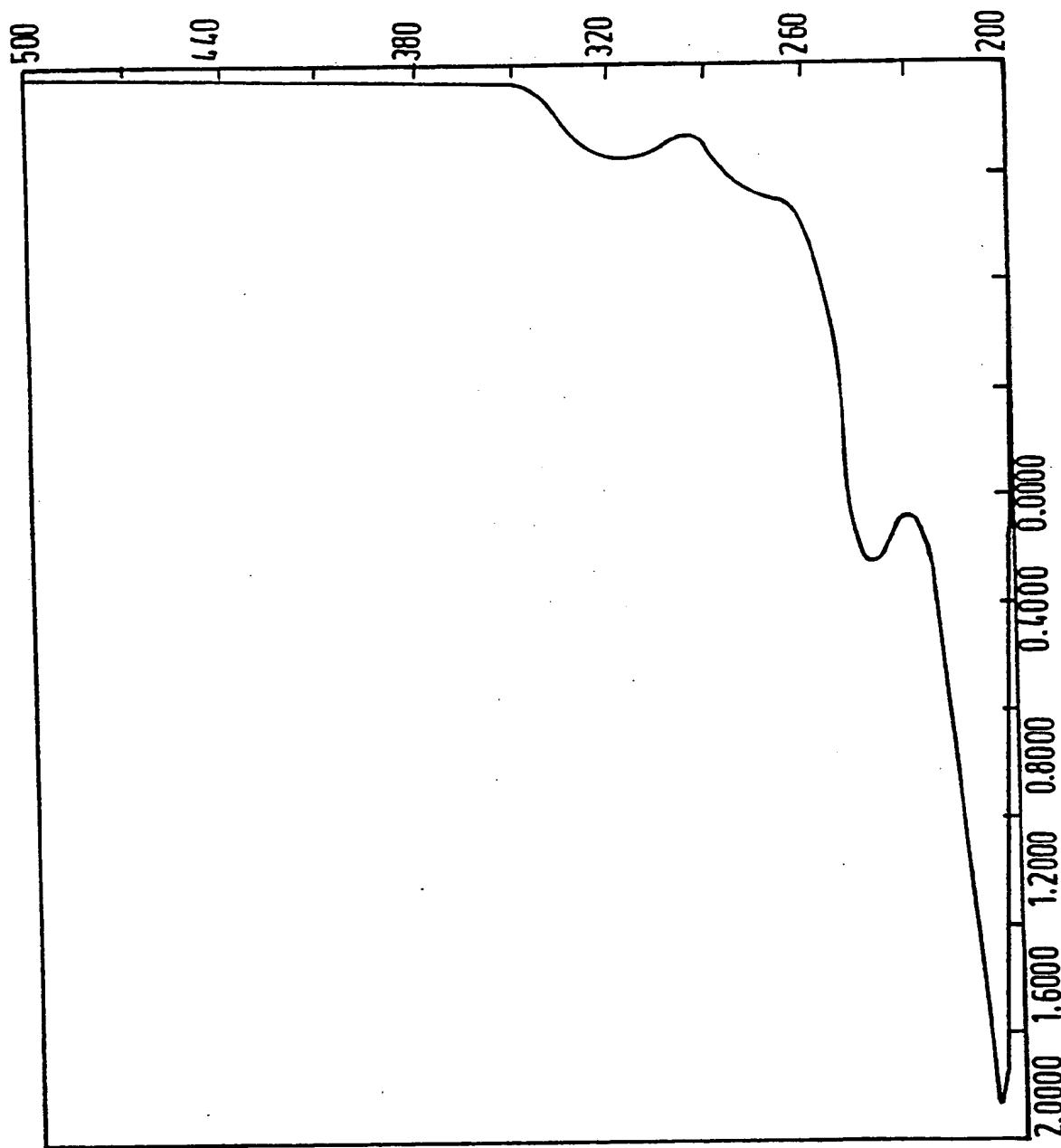


FIG. 16

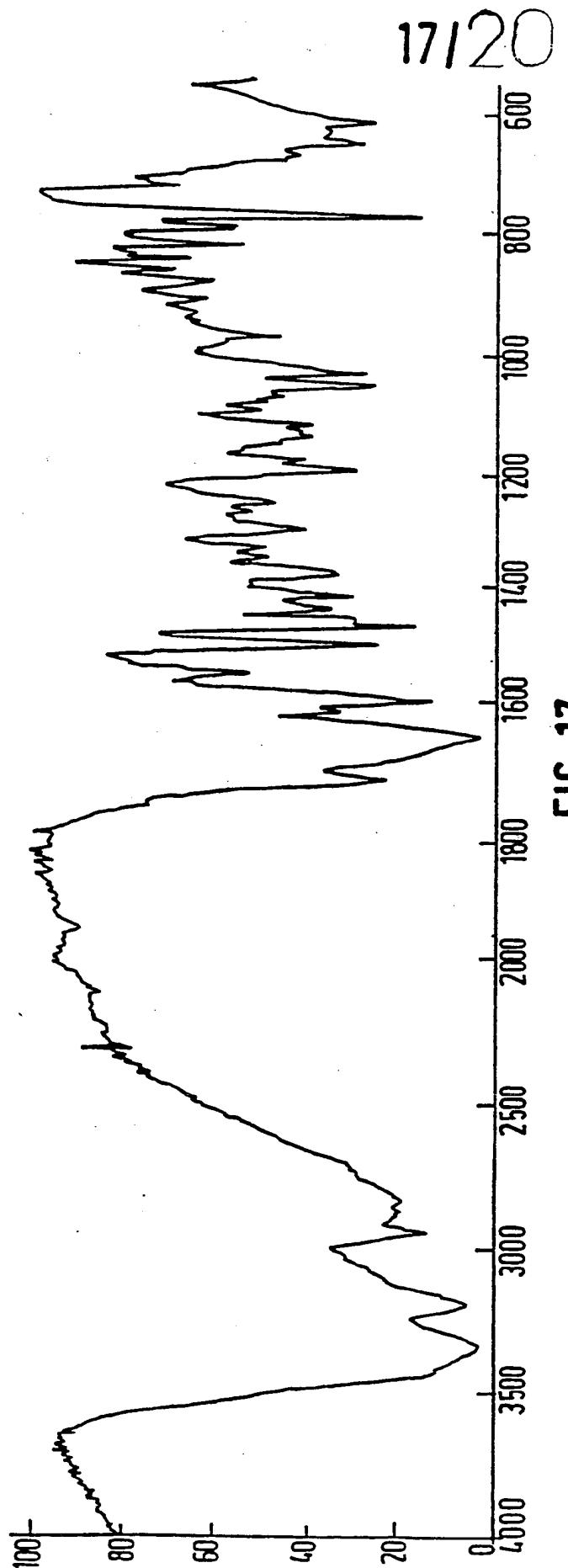


FIG. 17

18/20

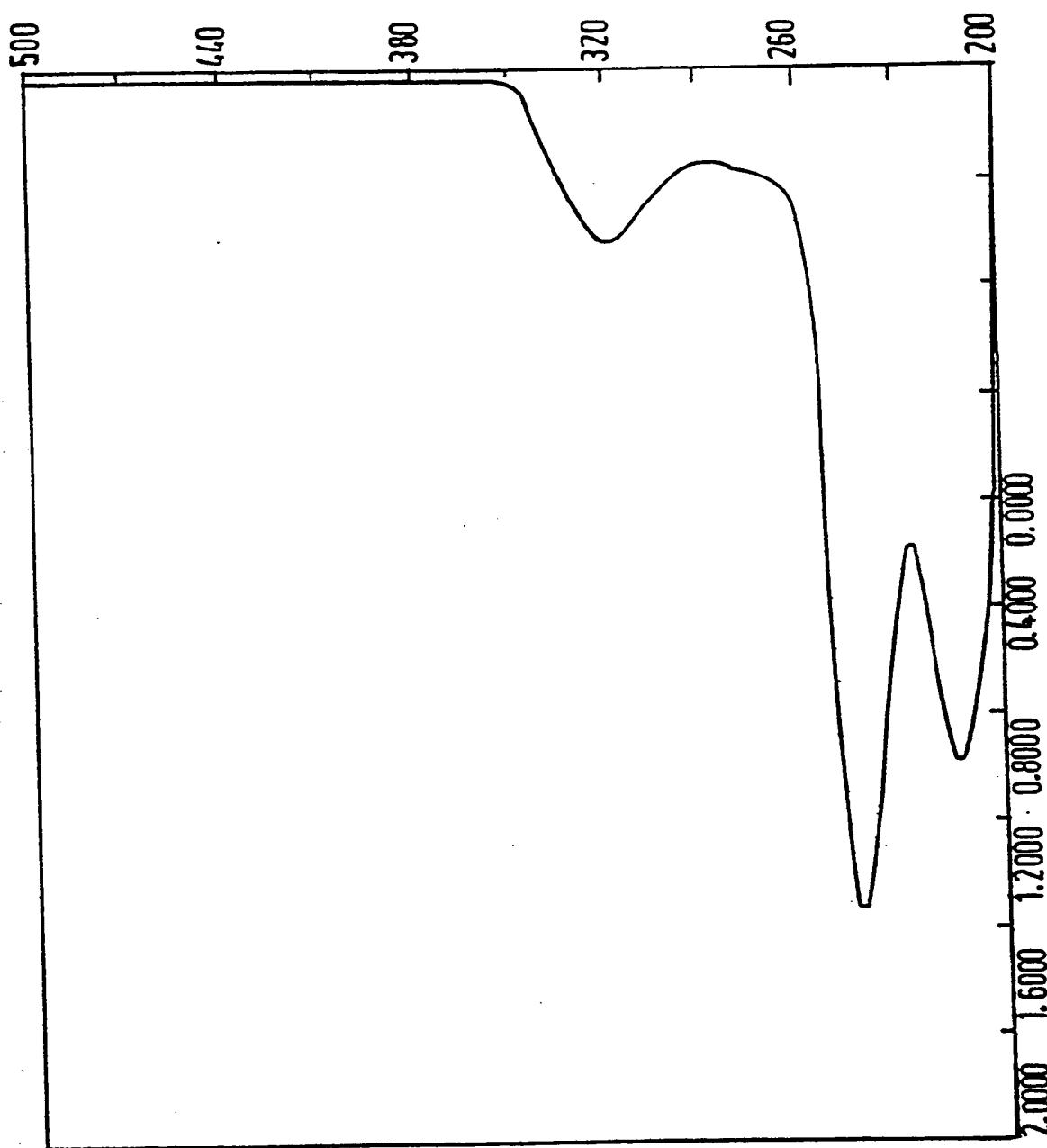


FIG.18

19/20

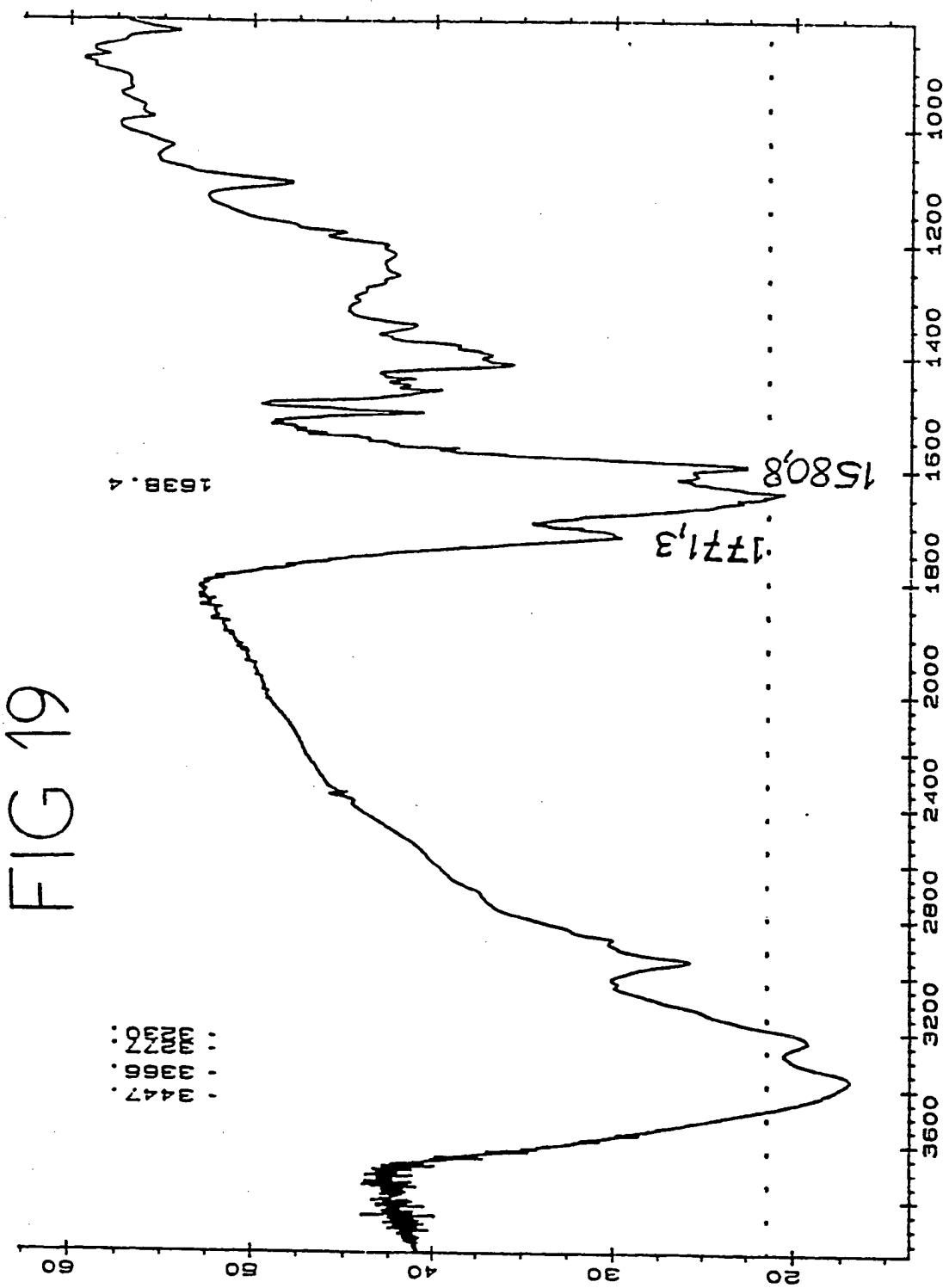
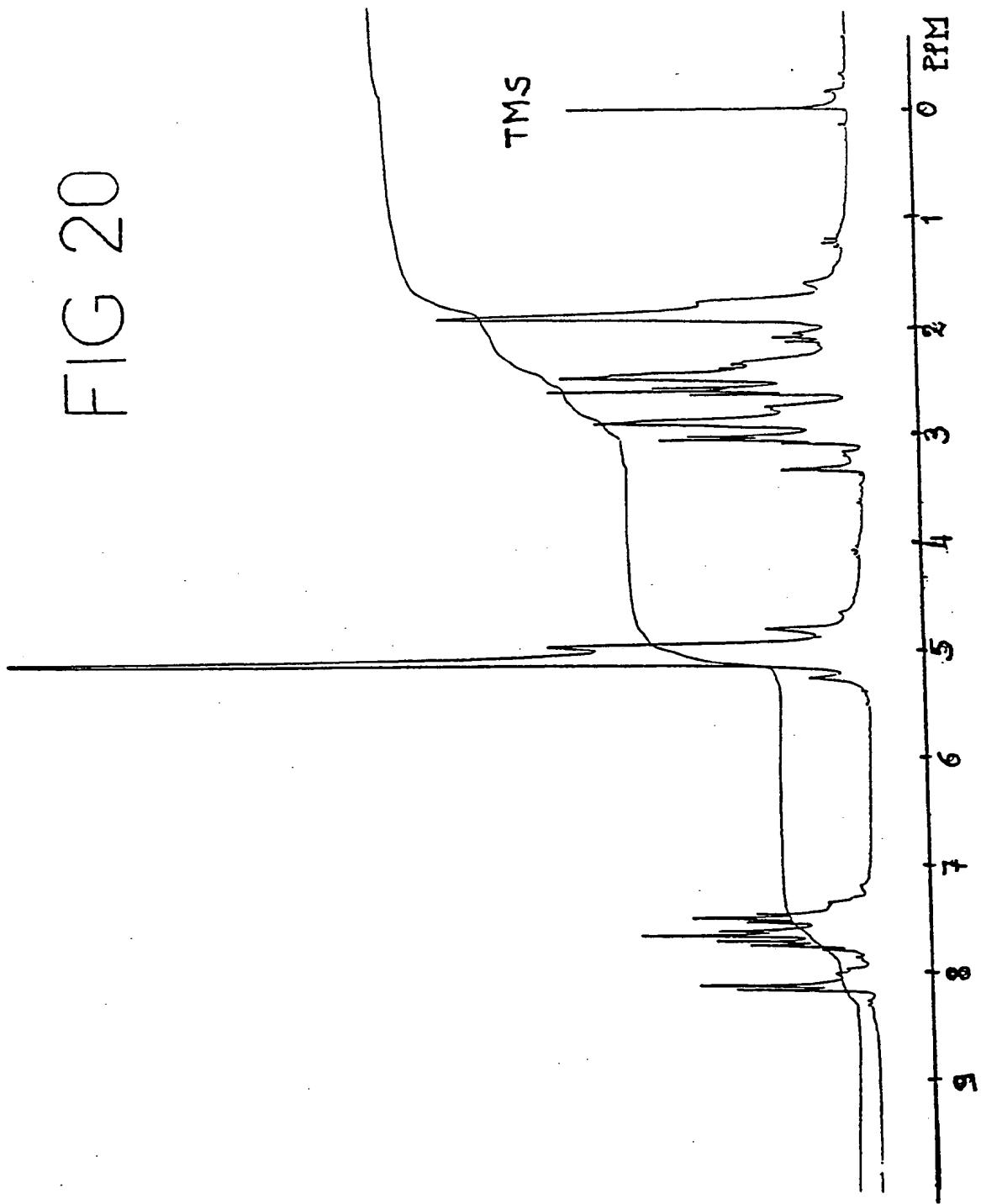


FIG 19

20/20

FIG 20



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/FR 90/00630

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all)

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

C 07 D 219/10, A 61 K 31/435, C 07 D 401/00,
IPC : C 07 H 19/00, A 61 K 31/70

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched:

Classification System	Classification Symbols
IPC ⁵	C 07 D 219/00, C 07 D 401/00, C 07 H 19/00

Documentation Searched other than Minimum Documentation
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched:

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of Document, ** with indication, where appropriate, of the relevant passages ..	I Relevant to Claim No. ¹³
X	FR, M, 3860 (MADAM AG) 28 February 1966 see the whole document (cited in the application)	1,3,10,11,13
A	EP, A, 0319429 (MITSUBISHI KASEI CORP.) 7 June 1989 see claims	1,10,12
A	WO, A, 88/02256 (W. SUMMERS) 7 April 1988 see claims	1,10,12
A	Chemical Abstracts, volume 108, no. 13, 28 March 1988, (Columbus, Ohio, US), J.S. Bindra et al.: "Synthesis, pharmacological activities, and physico- chemical properties of 4-(substituted)."	1,10,12

* Special categories of cited documents: ¹⁰

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step
- "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "Z" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATE

Date of the Actual Completion of the International Search

23 November 1990 (23.11.90)

Date of Mailing of this International Search Report

8 January 1991 (08.01.90)

International Searching Authority

EUROPEAN PATENT OFFICE

Signature of Authorized Officer

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

amino/N⁴-arylpiperazinyl/aminocarbonyl)-2,3-polymethylenequinolines",
see page 604, abstract 112192u
& Indian J. Chem. Sect. B 1987, 26B
(4), 318-29
see abstract

V. OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE¹

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:
1. Claim numbers ^{**} because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

** claims 1-15

2. Claim numbers ^{**}, because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

** Claim 16

Rule 39.1(iv): methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods

3. Claim numbers....., because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING²

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers all searchable claims of the International application.

2. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers only those claims of the International application for which fees were paid, specifically claims:

3. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:

4. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9000630
SA 39990

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 14/12/90. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
FR-M- 3860		None		
EP-A- 0319429	07-06-89	JP-A-	1250353	05-10-89
		JP-A-	2152967	12-06-90
WO-A- 8802256	07-04-88	US-A-	4816456	28-03-89
		AU-A-	8070787	21-04-88
		EP-A-	0328535	23-08-89
		JP-T-	2500975	05-04-90

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/FR 90/00630

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

CIB⁵: C 07 D 219/10, A 61 K 31/435, C 07 D 401/00,
C 07 H 19/00, A 61 K 31/70

II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ

Documentation minimale consultée ⁸

Système de classification	Symboles de classification
CIB ⁵	C 07 D 219/00, C 07 D 401/00, C 07 H 19/00

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS ¹⁰

Catégorie	Identification des documents cités, ¹¹ avec indication, si nécessaire, des passages pertinents ¹²	N° des revendications visées ¹³
X	FR, M, 3860 (MADAM AG) 28 février 1966 voir le document en entier (cité dans la demande) --	1,3,10,11,13
A	EP, A, 0319429 (MITSUBISHI KASEI CORP.) 7 juin 1989 voir revendications --	1,10,12
A	WO, A, 88/02256 (W. SUMMERS) 7 avril 1988 voir revendications --	1,10,12
A	Chemical Abstracts, volume 108, no. 13, 28 mars 1988, (Columbus, Ohio, US), J.S. Bindra et al.: "Synthesis, pharmacological activities, and physico- chemical properties of 4-(substituted	1,10,12 . /.

* Catégories spéciales de documents cités: ¹¹

- « A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- « E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- « L » document pouvant poser un doute sur une revendication de priorité ou pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- « O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- « P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive

« Y » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.

« & » document qui fait partie de la même famille de brevets

IV. CERTIFICATION

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

23 novembre 1990

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

08.01.91

Administration chargée de la recherche internationale

OFFICE EUROPEEN DES BREVETS

Signature du fonctionnaire autorisé

Natalie Weinberg

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUÉS SUR LA DEUXIÈME FEUILLE

amino/N⁴-arylpiperazinyl/aminocarbonyl)-2,3-polymethylenequinolines",
 see page 604, abstract 112192u
 & Indian J. Chem. Sect. B 1987, 26B
 (4), 318-29
 voir résumé

V. OBSERVATIONS LORSQU'IL A ÉTÉ ESTIMÉ QUE CERTAINES REVENDICATIONS NE POUVAIENT PAS FAIRE L'OBJET D'UNE RECHERCHE¹

Selon l'article 17.2) a) certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. Les revendications numéros** se rapportent à un objet à l'égard duquel la présente administration n'a pas l'obligation de procéder à la recherche, à savoir:

** Les revendications numéros 1-15

2. Les revendications numéros** se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas les conditions prescrites dans une mesure telle qu'une recherche significative ne peut être effectuée, précisément:

** Les revendications numéros 16

Règle 39.1(iv): méthodes de traitement du corps humain ou animal par la chirurgie ou la thérapie, ainsi que méthodes de diagnostic

3. Les revendications numéros sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément à la deuxième et à la troisième phrases de la règle 6.4.a) du PCT.

VI. OBSERVATIONS LORSQU'IL Y A ABSENCE D'UNITÉ DE L'INVENTION²

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la présente demande internationale, c'est-à-dire:

1. Comme toutes les taxes additionnelles demandées ont été payées dans les délais, le présent rapport de recherche internationale couvre toutes les revendications de la demande internationale pouvant faire l'objet d'une recherche.

2. Comme seulement une partie des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais, le présent rapport de recherche internationale couvre seulement celles des revendications de la demande pour lesquelles les taxes ont été payées, c'est-à-dire les revendications:

3. Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale est limité à l'invention mentionnée en premier dans les revendications; elle est couverte par les revendications numéros:

4. Etant donné que toutes les revendications susceptibles de faire l'objet d'une recherche le pouvaient sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration chargée de la recherche internationale n'a sollicité le paiement d'aucune taxe additionnelle.

Remarque quant à la réserve

Les taxes additionnelles de recherche étaient accompagnées d'une réserve du déposant.

Aucune réserve n'a été faite lors du paiement des taxes additionnelles de recherche.

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.

FR 9000630
SA 39990

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 14/12/90
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR-M- 3860		Aucun	
EP-A- 0319429	07-06-89	JP-A- 1250353 JP-A- 2152967	05-10-89 12-06-90
WO-A- 8802256	07-04-88	US-A- 4816456 AU-A- 8070787 EP-A- 0328535 JP-T- 2500975	28-03-89 21-04-88 23-08-89 05-04-90

EPO FORM P0472

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

THIS PAGE BLANK (USPTO)